

Herzratenvariabilität bei Depression unter Berücksichtigung demographischer, vaskulärer und medikamentöser Faktoren

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Nasi-Kordhishti, Isabella
(geb. Nasi)**

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Martus

Widmung

Für Klajdi, Birgit
und Emanuele

1	Einleitung	1
1.1	Depression.....	2
1.1.1	Definition, Klinische Symptomatik und Verlauf	2
1.1.2	Epidemiologie	4
1.1.3	Ursachen einer Depression	5
1.1.4	Diagnostik.....	7
1.1.5	Prognose	8
1.1.6	Therapie	8
1.2	Depression und Vegetative Funktionsstörungen.....	10
1.2.1	Depression als Komorbidität.....	10
1.2.1.1	Komorbidität bei M. Parkinson und M. Alzheimer.....	11
1.2.2	Depression als Risikofaktor	12
1.2.2.1	Risikofaktor für M. Parkinson und M. Alzheimer.....	13
1.3	Herzratenvariabilität	14
1.3.1	Herzratenvariabilität bei Depression	17
1.4	Ziele und Fragestellungen der Studie	18
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Die Studie im Überblick.....	20
2.2	Rekrutierung	21
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.3	Votum der Ethikkommission.....	22
2.4	Ablauf der Studie.....	22
2.5	Durchführung zur Datenerhebung.....	23
2.5.1	Messung der Herzratenvariabilität	24
2.5.1.1	HRV Datenbearbeitung und –Auswertung	28
2.5.2	Herzfunktionseinschränkungen.....	30
2.5.3	Vaskulärer Belastungsindex (VBI)	30
2.5.4	Depression	31
2.5.4.1	Depression in der Vorgeschichte	32
2.5.4.2	Akute Depression.....	32
2.5.4.3	Schwere der depressiven Episode.....	32
2.5.5	Bildung.....	33

2.5.6	Medikamente	33
2.6	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Übersicht Probandengruppe	35
3.2	Übersicht Maße der Herzratenvariabilität.....	37
3.3	Einfluss demographischer Faktoren auf die HRV	39
3.4	Vaskuläre Belastungsfaktoren und HRV	40
3.4.1	Übersicht vaskulärer Belastungsfaktoren innerhalb der Probandengruppe	40
3.4.2	Einfluss vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV.....	42
3.5	Einfluss β -Blocker auf HRV-Maße	44
3.6	Einfluss Bildungsjahre auf HRV-Maße	46
3.7	Depression und Herzratenvariabilität	47
3.7.1	Übersicht der nicht-depressiven und depressiven Probandengruppe	47
3.7.2	Einfluss Depression auf HRV	49
3.7.2.1	Vergleich der Gruppen: Keine Depression und Depression ...	49
3.7.2.2	Vergleich der Gruppen: Keine Depression und Depression in der Vorgeschichte.....	52
3.7.2.3	Vergleich der Gruppen: Keine Depression und akute Depression	53
3.7.2.4	Vergleich der Gruppen: Depression in der Vorgeschichte und akute Depression.....	53
3.7.3	Einfluss von Antidepressiva auf die HRV.....	54
3.8	Interaktion Geschlecht und Depression auf die HRV	59
3.8.1	Depression und Geschlechtsinteraktion auf die HRV	59
3.8.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Depressiven und Nicht- Depressiven.	63
4	Diskussion.....	68
4.1	Einfluss demographischer, vaskulärer Belastungs- und medikamentöser Faktoren auf die Herzratenvariabilität.....	69
4.2	Unterschied zwischen depressiven und nicht-depressiven Probanden in der Herzratenvariabilität	73
4.3	Einfluss antidepressiver Medikation auf die Herzratenvariabilität	76
4.4	Depression und Geschlechtsinteraktion auf die Herzratenvariabilität	78
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	81

4.6	Limitationen der Studie	83
5	Zusammenfassung	85
6	Anhang	87
6.1	Anamnesebogen	87
6.2	Bildungsanamnese (CERAD-NP).....	92
7	Abbildungsverzeichnis.....	93
8	Tabellenverzeichnis.....	95
9	Literaturverzeichnis.....	97
10	Erklärung zum Eigenanteil.....	105
11	Danksagung	106
12	Lebenslauf.....	107

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala
BF	Belastungsfaktoren
BMI	Body Mass Index
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BpM	Beats per Minute
CERAD-NP	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychologische Testbatterie
DALY	Disease adjusted life years
df	Freiheitsgrade
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EKG	Elektrokardiogramm
FW	fehlende Werte
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HRV	Herzratenvariabilität
HYP	Hypertonie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
IDS	Inventar depressiver Symptome
IMD	Intima Media Dicke
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
KHK	Koronare Herzkrankheit

KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
M.	Morbus
Max.	Maximum
MDI	Major Depression Inventory
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
pAVK	periphere Arterielle VerschlussKrankheit
pNN50	Prozentsatz der RR-Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall.
PY	Pack Years
REM	Rapid-Eye-Movement
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RRI	RR-Intervall, Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SSRI	Selektive Serotonin-Re-uptake-Inhibitor
Tab.	Tabelle
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
VBI	Vaskulärer Belastungsindex
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Im Rahmen unserer alternden Gesellschaft erhalten neurologische und psychiatrische Erkrankungen einen immer höheren Stellenwert. Die **TREND**-Studie (**T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration) sucht deswegen nach Risikofaktoren, die neurodegenerative Erkrankungen hervorrufen könnten. Die zwei neurodegenerativen Hauptkrankheiten sind Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. Eine Krankheit, die einen Risikofaktor darstellt und auch als Folgeerkrankung beider neurodegenerativen Krankheitsbilder auftreten kann, ist die Depression. M. Parkinson zeigt zwar im Vordergrund v.a. die motorische Symptomatik (Zittern, Steifheit, Verlangsamung, Gleichgewichtsstörungen), aber es gibt Faktoren, die keine motorische Komponente haben, die das Risiko erhöhen, an M. Parkinson zu erkranken: REM-Schlafstörung, Hyp-/Anosmie (Verminderung/Verlust der Riechfähigkeit) und eine Depression [1].

Die Depression kann in jedem Kindes- und Erwachsenenalter auftreten [2] und hat eine zunehmende Inzidenz [3]. Es gibt keine andere Erkrankung in den Industrieländern, bei der mehr gesunde Lebensjahre verloren gehen als durch Depressionen. Depression ist ein Krankheitsbild, welches nicht nur hohe Kosten verursacht, sondern welches auch aufgrund der sehr hohen Zahl an Arbeitsunfähigkeitstagen und häufiger Frühberentung (ca. 15000 pro Jahr in Deutschland) erkrankter Personen ein großes Problem für die Gesellschaft darstellt [4].

Depression ist eine zum Teil genetisch vererbare Krankheit, die heutzutage weit verbreitet und noch nicht ausreichend therapierbar ist, auch wenn viele verschiedene therapeutische Möglichkeiten entwickelt worden sind [5]. Je stärker Patienten an einer Depression leiden, umso schwieriger und langwieriger ist es, wieder den vorherigen gesunden Allgemeinzustand herzustellen [6]. Depression ist nicht nur eine Krankheit, bei der die Psyche des Menschen betroffen ist, sondern sie manifestiert sich auch durch vegetative Funktionseinschränkungen. 20-40 % der Patienten, die an einer Herz-Kreislauf-Störung leiden, haben auch eine Depression, die die Prognose des Krankheitsverlaufs verschlechtert [7], da die Depressiven ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt haben [8]. Studien haben

gezeigt, dass dieses erhöhte Risiko mit einer reduzierten Herzratenvariabilität einhergeht [9, 10, 11]. Diese geht v.a. mit einer veränderten parasympathischen Aktivität einher, die nicht nur die HRV beeinflusst, sondern bei mehreren kardiovaskulären Erkrankungen ein unabhängiges Risiko für eine gesteigerte Mortalität darstellt [10]. Patienten mit Depression zeigen auch eine verminderte HRV, die das Mortalitätsrisiko bei komorbider Herzerkrankung steigen lässt. Bei einer adäquaten Therapie der Depression könnte das Risiko gesenkt werden [9].

Eine veränderte HRV konnte auch bei Parkinsonpatienten festgestellt werden. Schon bei einer geringen Schwere der Parkinsonsymptomatik konnte eine Verminderung der HRV analysiert werden, die sehr mit der Versteifung und der Hypokinesie zusammen einhergeht [12]. Eine andere Studie dagegen zeigte, dass bei Parkinson zwar eine verminderte HRV besteht, diese aber v.a. auf den Alterseffekt zurückzuführen ist [13]. Auch bei Patienten mit Alzheimer konnte im Gegensatz zu gesunde Kontrollen [14] und zu Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen [15], eine verminderte HRV festgestellt werden.

1.1 Depression

Die Depression kann nach zwei Leitlinien beschrieben werden. In der Klinik wird vor allem die Definition der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) [16] verwendet, in Studien wird eher auf die Kriterien vom Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-IV) [17] verwiesen.

1.1.1 Definition, Klinische Symptomatik und Verlauf

Im ICD-10 wird eine depressive Episode von einer rezidivierenden depressiven Störung unterschieden.

Eine depressive Episode wird je nach Anzahl der Symptome in eine leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) oder schwere (F32.2 und F32.3) Episode unterteilt.

Die Symptome werden in Hauptsymptome, somatische Symptome und andere häufige Symptome unterteilt. Um die Diagnose einer depressiven Episode zu stellen, müssen mindestens zwei der Hauptsymptome, vier der somatischen und zwei bis vier der anderen häufigen Symptome vorhanden sein und mindestens seit zwei Wochen anhalten. Die Hauptsymptome sind gedrückte Stimmung, Interessen- oder Freudlosigkeit und Antriebsstörung. Bei den somatischen Symptomen leiden die betroffenen Patienten an Interessenverlust/Anhedonie (die Unfähigkeit Freude und/oder Lust zu empfinden), mangelnder Gefühlsbeteiligung, frühmorgendlichem Erwachen, Morgentief, psychomotorischer Hemmung oder Agitation, Appetitverlust, Gewichtsverlust ohne Diät (5 % im Gegensatz zum vergangenen Monat) und an Libidoverlust. Andere häufige Symptome der depressiven Episode sind verminderte Konzentrationsfähigkeit, wenig Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, verminderte Zukunftsperspektiven, Selbstschädigung, Schlafstörungen und Appetitverminderung.

Die rezidivierende depressive Störung ist durch wiederholte depressive Episoden charakterisiert. Im Unterschied zur Manie finden sich in der Anamnese keine Episoden mit gehobener Stimmung und vermehrtem Antrieb [16].

In der amerikanischen DSM-IV-Klassifikation wird die Major-Depression beschrieben, welche vorliegt, wenn mindestens fünf der folgenden Symptome, darunter mindestens ein Hauptsymptom, während einer zweiwöchigen Episode auftreten. Die Hauptsymptome sind depressive Verstimmung oder Verlust an Interesse und Freude. Als Nebensymptome gelten ein deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät, vermehrte Schlafbedürftigkeit oder Schlaflosigkeit, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit und Energieverlust, übermäßige, unangemessene Schuldgefühle oder Gefühle von Wertlosigkeit an fast allen Tagen, subjektive oder beobachtbare verminderte Denk- und Entscheidungsfähigkeit, suizidale Gedanken und/oder Handlungen. Damit die Diagnose gestellt werden kann ist es wichtig, dass die Symptome in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen verursachen und dass die Symptome nicht die Kriterien einer gemischten bipolaren Episode sind oder durch die Einnahme von Substanzen wie Medikamenten und Drogen oder durch Begleiterkrankungen verursacht

sein können. Die Symptome sollen nicht durch eine einfache Trauer erklärt werden, da diese sonst fälschlicherweise als Depression diagnostiziert wird [17].

Schon in der Definition erkennt man, dass die klinische Symptomatik einer Depression sich sehr verschieden ausprägen kann. Hauptmerkmale sind die Kardinalsymptome einer gedrückten oder depressiven Stimmung, eine Interessenlosigkeit und ein verminderter Antrieb oder Aktivität. Die Vielseitigkeit des klinischen Bildes zeigt sich dann an den verschiedenen Nebensymptomen.

Eine Depression ist in 80 % der Fälle durch rezidivierende depressive Episoden im Verlauf der Erkrankung gekennzeichnet. Zwischen den depressiven Episoden befindet sich ein symptomfreies Intervall, das in der Dauer variieren kann. Die depressiven Episoden können variabel schnell bis zur vollen Ausprägung auftreten (Tage/Monate) und haben auch eine sehr variable Dauer [18]. Laut Studien geht man davon aus, dass ca. 15-30 % aller Erkrankten eine chronische Depression entwickeln, die zwei Jahre oder länger ohne symptomfreie Intervalle andauert [19]. Man geht des Weiteren davon aus, dass sich die symptomfreien Intervalle bei steigenden depressiven Episoden verkürzen und dass die Episoden mit steigendem Alter schwerer werden [18].

1.1.2 Epidemiologie

Depression ist eine häufige Erkrankung. Wittchen et al. zeigten im Jahr 2000, dass ca. 5 % der deutschen Bevölkerung zwischen 18 und 65 Jahren an einer behandlungsbedürftigen Depression erkrankt ist [20]. Murray und Lopez beschrieben, dass schon 1990 die Depression die führende Ursache mit 10,7 % von Behinderungen als nicht-tödliche Belastung ist und dass diese weltweit die vierte führende Krankheitslast darstellt [21]. Üstün et al. zeigten im Jahr 2004, dass die Ergebnisse von 1990 sich auch im Jahr 2000 widerspiegeln, da depressive Störungen auf der Liste der Krankheiten mit besonderer Beeinträchtigung der Lebensjahre (**DALY**: Disease adjusted life years) auf Platz vier rangiert [22].

In einer amerikanischen Studie von der National Comorbidity Survey Replication (**NCS-R**) zeigte sich, dass bei amerikanischen Erwachsenen die zwölf Monate Prävalenzrate für eine Major Depression nach DSM-IV bei 8,3 % lag und die lebenslängliche Prävalenzrate bei 19,2 %. Es zeigte sich, dass eine Depression eher im frühen Erwachsenenalter auftritt, mit einer Prävalenzspitze im 26. Lebensjahr. Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, hatte im Gegensatz dazu keine bestimmte Häufigkeit in den Altersgruppen: Es verteilte sich gleichmäßig in den frühen und mittleren Erwachsenenjahre und verringerte sich ab dem 65. Lebensjahr [2].

In jeder Altersgruppe zeigte sich, dass eine Depression häufiger bei Frauen als bei Männer auftritt [5]. Bis zum 65. Lebensjahr erkrankten mindestens einmal im Leben ca. 25 % der Frauen und 12 % der Männer an einer klinisch behandlungsbedürftigen Depression [20].

1.1.3 Ursachen einer Depression

Die Ätiologie einer Depression kann bislang nicht mit einem einzelnen Ursache-Wirkungs-Prinzip erklärt werden. Wie bei anderen psychischen Erkrankungen geht man auch bei einer Depression davon aus, dass die Entstehung von mehreren Faktoren (biologische, psychische, aber auch soziale) beeinflusst wird [18].

- Genetische Faktoren. Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass das Risiko an einer Depression zu erkranken, zum Teil einem genetischen Einfluss unterliegt. Es wurde mittels Studien über Familienverhältnisse, Adoptionen und zwischen Zwillingen gezeigt, dass das Risiko, an einer Depression zu erkranken, umso mehr steigt, desto mehr Angehörige betroffen sind [23, 24, 25].
- Neurobiologische Faktoren. Eine spezifische Veränderung im Gehirn, anatomisch oder funktionell, konnte bei Depressiven nicht festgestellt werden, so dass man keinen spezifischen Verursacher für die depressiven

Symptome benennen kann. Unter den neurobiologischen Faktoren versteht man sowohl eine gestörte Katecholaminfunktion, als auch hormonelle Veränderungen. Beide können einzeln oder zusammen das Risiko, an einer Depression erstmalig zu erkranken, und auch das Risiko, erneut eine Depression zu bekommen, erhöhen [18]. Bei den Katecholaminen sind die Funktionsstörungen zwischen zwei Nervenzellen v.a. durch die Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin hervorgerufen. Hier greifen auch die meisten antidepressiven Medikamente ein (siehe Abschnitt **1.1.6**) [5]. Eine hormonelle Dysregulation oder vermehrter Stress können auch ein Risiko für die Entwicklung einer Depression sein, beispielsweise bei einer erhöhten Aktivität der hormonellen Stressachse, die sich aus Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere zusammensetzt [9, 18].

- Psychosoziale Belastungsfaktoren. In der Psychologie versucht man, die Entwicklung einer Depression durch lerntheoretische und kognitive Modelle zu erklären. Die Verstärker-Verlust-Theorie ist eines der verbreiteten lerntheoretischen Modelle, die die Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression v.a. mit dem Fehlen eines Belohnungsgefühl („positive Verstärkung“) begründet. Kognitive Modelle versuchen die Entstehung einer Depression mittels verschiedener Formen dysfunktionaler Kognition und deren Bezug zueinander zu erklären. Weitere psychosoziale Belastungsfaktoren, die zu der Erkrankung beitragen, sind akute Ereignisse, die den Betroffenen aus seinem Gleichgewicht bringen: Verlust oder Tod wichtiger Bezugspersonen, Verlust des Arbeitsplatzes, chronische Überlastungssituationen [18].
- Es gibt noch viele weitere Faktoren die mithelfen, dass eine Depression entstehen kann. Eine große Rolle spielen hier die persönlichen Merkmale der individuellen Person: Psychische Störungen in der Vorgeschichte oder schwere körperliche Erkrankungen können dazu beitragen, dass eine Depression entstehen kann. Körperliche Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko mit sich bringen, eine Depression komorbid zu entwickeln, sind z.B.

Herzinfarkt, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, onkologische Krankheitsbilder, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus, AIDS usw.[18]

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose einer Depression wird, wie oben beschrieben, anhand der Kriterien nach ICD-10 oder DSM-IV gestellt. Leider gibt es bis heute noch eine große Dunkelziffer, weil bei vielen Patienten die Depression nicht diagnostiziert wird [26], v.a. wenn sie aus einer körperlichen Erkrankung wie nach einen Herzinfarkt auftritt.

Es gibt verschiedenen Verfahren, um eine Depression zu diagnostizieren: Standardmethode ist das Einsetzen von Fragebögen. Diese können in zwei Hauptgruppen aufgeteilt werden: Fremdbeurteilungsverfahren, wie z.B. die Hamilton-Skala (**HAMD**: Hamilton rating scale for depression) [27], und die Selbstbeurteilungsverfahren, wie z.B. den **BDI** (Beck-Depressions-Inventar) [28], der **GDS** (Geriatrische Depressionsskala) [29] und der **ADS-L** (Allgemeine Depressions-skala) [30]. Das Inventar depressiver Symptome (**IDS**) ist ein Beispiel für einen Fragebogen, der sowohl in einer Fremd- als auch in einer Selbstbeurteilungs-version vorliegt [31].

Bei der Hamilton-Skala beurteilt der Untersucher, wie schwer die verschiedene Symptome ausgeprägt sind, um die Schwere der depressiven Störung zu ermitteln [27].

Bei den Selbstbeurteilungsverfahren füllt der Betroffene selbst den Fragebogen aus. Im BDI werden Symptome/Stimmungsveränderungen innerhalb der letzten Woche abgefragt [28], der GDS findet v.a. im geriatrischen Bereich eine Verwendung [29] und der ADS-L wird zur Erfassung des aktuellen Ausmaßes einer depressiven Verstimmung eingesetzt [30].

Andere Fragebögen, wie z.B. der **MDI** nach Bech (Major Depression Inventory) zielen vor allem auf die Schwere einer vorhandenen Depression ab [32].

1.1.5 Prognose

Die meisten Patienten leiden in ihrem Leben an mehreren depressiven Episoden, die wenigsten haben nur eine einzige Episode. Man geht davon aus, dass die symptomfreien Intervalle zwischen den Episoden sich immer mehr verkürzen und sich die Episoden mit zunehmenden Alter erschweren [18].

Die Betroffenen sind vor allem bei ihrer subjektiven Gesundheit und Leistungsfähigkeit eingeschränkt, die sich z.B. durch lang anhaltende Arbeitsausfälle bemerkbar machen kann [5]. Depressionen gehen auch mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, v.a. in Zusammenhang mit Suiziden, vorzeitigem Versterben durch Unfälle, körperlichen Ursachen und einem ungesunden Lebensstil, der sich in schlechter Ernährung und Bewegungsmangel widerspiegelt [18, 33].

Keller zeigte in einer prospektiven Studie über fünf Jahre, dass von 431 Patienten sich 54 % nach sechs Monate von der depressiven Episode erholt hatten und nach zwei Jahren waren es 81 %. Die Mehrzahl der verbleibenden Patienten blieb während der ganzen fünf Jahre depressiv, ohne ein symptomfreies Intervall von mindestens acht Wochen zu haben [6].

1.1.6 Therapie

Bei der Depression gibt es verschiedene therapeutische Ansätze zur Auswahl: die Psychotherapie und die medikamentöse Behandlung sind die zwei Hauptverfahren, die einzeln oder zusammen eingesetzt werden können. Andere Therapieansätze sind die Lichttherapie [34] und die elektrische/elektromagnetische Stimulation [35]. Eine an Omega-3-Fettsäuren [36] reiche Ernährung kann günstige Einflüsse auf die depressive Verstimmung haben. Körperliche Betätigung wird als positiver Faktor zur Prävention und Therapie von Depressionen angesehen [37, 38].

Bei der durch Psychotherapeuten durchgeführten Psychotherapie zeigen die Kognitive Verhaltenstherapie (**KVT**) und die Interpersonelle Psychotherapie (**IPT**) die größte Wirksamkeit, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit antidepressiven Medikamenten [39].

Bei der medikamentösen Behandlung werden verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Neben den drei Hauptgruppen (Trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Re-uptake-Inhibitor (**SSRI**) und MAO-Hemmer) können auch Phytopharmaka wie Johanniskraut [38] eingesetzt werden. Die Trizyklischen Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme von spezifischen Neurotransmittern, insbesondere von Serotonin und Noradrenalin, aus dem synaptischen Spalt. Trizyklika wurden für mehr als 30 Jahre als Medikamente der ersten Wahl bei Depressionen eingesetzt [5]. Die MAO-Hemmer zeigen ebenfalls ihre Wirkung im synaptischen Spalt: Sie erhöhen die Anzahl an Katecholaminen im synaptischen Spalt, indem sie die Monoaminoxidase hemmen, das Enzym das die Katecholamine metabolisiert [5]. Die SSRI hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin in den afferenten Neuronen [5]. Mittlerweile werden SSRI bevorzugt eingesetzt, nicht weil sie eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber den andere Medikamenten zeigen, sondern weil sie geringere Nebenwirkungen haben: Sie sind bei Überdosierung nicht tödlich und verursachen keine Herzrhythmusstörungen [40].

Je nach Schwere der Depression kann die Behandlung ambulant oder erst einmal stationär durchgeführt werden.

1.2 Depression und Vegetative Funktionsstörungen

1.2.1 Depression als Komorbidität

Es wird oft beobachtet, dass Patienten, die schwerwiegende körperliche Beschwerden haben oder an chronischen Erkrankungen leiden, dazu neigen eine Depression zu entwickeln, die dann dazu führt, dass sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlimmert oder die Heilung sich vermehrt hinauszögert [41, 42]. Moussavi et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten, die an einer chronischen Krankheit leiden, ein signifikant größeres Risiko haben, eine Depression zu entwickeln, als nicht chronisch kranke Patienten [43]. Des Weiteren zeigten die Patienten, die sowohl an einer vegetativen Funktionsstörung als auch an einer Depression leiden, ein schlechteres Endergebnis als diejenigen, die keine oder nur eine der beiden aufwiesen [43, 44].

Schmerzen und Depression gehen oft miteinander einher, leider sind die zugrunde liegenden Mechanismen zwischen der Interaktion Depression und Schmerz noch weitgehend unbekannt [45]. Auch lebenslange Infektionen wie HIV [46] oder chronische Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus [47] bringen ein erhöhtes Risiko mit sich, eine Depression zu entwickeln. Bei kardiovaskulären Erkrankungen zeigt sich, dass Patienten häufig eine Depression entwickeln, die das Mortalitätsrisiko erhöht, da mit der Depression das Risiko eines Herzinfarkts steigt [8, 48]. Wenn die Depression als Komorbidität auftritt, z.B. beim Myokardinfarkt, bleibt sie oft unbehandelt. Dies stellt ein großes Problem dar, weil eine erfolgreiche Behandlung der Depression nicht nur einen positiven Effekt auf die grundlegende Erkrankung, sondern auch auf die gesamten Heilungsaussichten des Patienten haben würde [49].

1.2.1.1 Komorbidität bei M. Parkinson und M. Alzheimer

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Alzheimer findet man oft eine Depression als psychische Manifestation. Die pathologischen Mechanismen sind noch meist unklar, aber man geht davon aus, dass genetische Faktoren, verschiedene Hirnregionen, vor allem das limbische System und die Basalganglien, sowie die serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Systeme mit den depressiven Symptomen verbunden sind [50, 51].

Ca. 40 % der Parkinsonpatienten entwickeln eine Depression im Verlauf der Erkrankung [52]. Als Grund dafür wird einerseits die herabgesetzte Lebensqualität durch die Verunsicherung und die Schwere der Krankheit vermutet. Andererseits besteht beim M. Parkinson ein Mangel an Dopamin im Gehirn, der u.a. auch eine veränderten Serotonin und Noradrenalin Konzentration und Aktivität nach sich zieht [53]. Es werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die dazu führen, an einer Depression innerhalb eines M. Parkinson zu erkranken: Ein früher Beginn und ein schwerer Verlauf der Krankheit [54], sowie eine schwere Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten [55]. Depressive Parkinsonpatienten zeigen im Gegensatz zu Nicht-Depressiven einen niedrigeren Bildungsstatus, einen vermehrten Tabakkonsum, eine oft regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten und andere psychische Komorbiditäten in der Vorgeschichte wie Angststörungen, Schlafstörungen und Beeinträchtigung der Merkfähigkeit [54].

Von den Patienten die an Alzheimer erkrankt sind, entwickeln ca. 26 % eine Major Depression [56]. M. Alzheimer geht alleine mit einer verminderten Lebensqualität einher, die sich beim Auftreten einer komorbider Depression verschlechtern kann [57]. Starkstein et al. zeigten, dass, je schwerer die Depression ist, an der der Patient leidet, desto stärker seine neurologischen und psychopathologischen Einschränkungen sein werden [56]. Die Depression führt nicht nur zu einem progressiv schlechteren Krankheitsverlauf, sie ist auch mit einer erhöhten Suizidalität bei Alzheimerpatienten assoziiert [58]. Verkaik et al. haben gezeigt, dass das Risiko an einer Depression zu erkranken, nicht von der Schwere der Symptomatik des M. Alzheimers abhängt [59].

1.2.2 Depression als Risikofaktor

Wegen des insgesamt ungesunden Lebensstils, der sich bei Depressiven entwickelt, leiden die Betroffenen, im Gegensatz zu den Nicht-Depressiven, mehr an den Konsequenzen des Rauchens, des Bewegungsmangels, der verminderten körperlichen Aktivität, des Übergewichts und der ungesünderen Ernährung. Neben dem schädlichen Lebensstil kann auch eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme als Risikofaktor für weitere Erkrankungen wirken [60].

Es wurde festgestellt, dass Depression ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Stoffwechselstörungen ist. Die ungesunde Ernährung und die verminderte körperliche Aktivität führen dazu, dass Depressive ein erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus zu erkranken als Nicht-Depressive [61]. Joukamaa et al. zeigten, dass Depressionen auch ein erhöhtes Sterberisiko für respiratorische Krankheiten bei Frauen darstellt [33]. Depressionen stellen auch - wie oben erwähnt - einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, v.a. was Arteriosklerose, Koronare Herzkrankheiten (**KHK**), Schlaganfälle und Myokardinfarkte angeht. Es werden verschiedene Faktoren und Mechanismen diskutiert, die an dem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung mit beteiligt sind: ungesunder Lebensstil, systemische Entzündungen, endokrine oder autonome Dysfunktionen, erhöhte Reaktivität der Thrombozyten und endotheliale Dysfunktionen [62, 63]. Die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen wird noch weiter begünstigt, wenn man betrachtet, dass es bei einer Depression ein erhöhtes Risiko gibt, an Übergewicht und/oder an einem Diabetes mellitus zu leiden. Beide Faktoren stellen schon einen Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Störung dar, unabhängig von einer Depression [60]. Wie schon erwähnt, wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer Depression das Risiko für einen Myokardinfarkt steigt und sich die Mortalität bei einem Myokardinfarkt erhöht. Wie sehr das Risiko steigt, unterscheidet sich sehr je nach Studie und Schwere der Depression [64]. Studien haben gezeigt, dass depressive Patienten eine niedrigere Herzratenvariabilität haben, und man geht davon aus, dass diese mit dem Myokardinfarkts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist [65].

Es ist in der Literatur umstritten, wie sich Antidepressiva auf die kardiovaskulären Erkrankungen auswirken. Die SSRI scheinen sicherer zu sein und weniger Effekte auf das Herz-Kreislauf-System zu haben als Trizyklika, die eher mit unerwünschten kardiovaskulären Effekten wie Erhöhung der Herzfrequenz, orthostatischer Hypotonie und Leitungsverzögerungen verbunden sind [66].

1.2.2.1 Risikofaktor für M. Parkinson und M. Alzheimer

Eine Depression stellt auch für neurodegenerative Erkrankungen einen Prodromalmarker dar [1, 67]. Verschiedene Studien stützen die Hypothese, dass sich eine Depression nicht nur als Folge einer Parkinsonerkrankung zeigt, sondern sich schon Jahre vor der motorischen Symptomatik manifestieren kann [68]. Die Depression kann hinweisend auf einen sich später entwickelnden M. Parkinson sein, da man davon ausgeht, dass sie neben den Angststörungen eine der psychiatrischen Krankheitsbilder ist, die sich in der Prodromalphase des M. Parkinson zeigt [69].

Eine Depression ist auch ein Risikofaktor, um an M. Alzheimer oder anderen Demenzen zu erkranken. Es hat sich gezeigt, dass Personen die im Laufe ihres Lebens an einer Depression gelitten haben, ein erhöhtes Risiko haben, im Alter an einer Alzheimerdemenz zu erkranken [70]. Man geht des Weiteren davon aus, dass eine Depression kognitive Beeinträchtigungen mit sich bringt, v.a. in Form einer verminderten Konzentrations- und Denkfähigkeit [16, 17]. Bei Personen, die bereits Einschränkungen in ihren kognitiven Fähigkeiten haben, kann eine Depression zum Gesamtbild einer Demenz führen, sowohl vom Alzheimer-Typ als auch zu andere Demenzformen [71].

1.3 Herzratenvariabilität

Die Messung der Herzratenvariabilität (**HRV**) ist eine nicht invasive Untersuchung, um die Fähigkeit des Körpers, sich an neue Situationen anzupassen, zu messen. Mittels eines Elektrokardiogramms (**EKG**) wird der Herzrhythmus aufgezeichnet und die Variation der Frequenz beobachtet. Die HRV wird definiert als die Veränderung der Zeit zwischen zwei Kontraktionen der Herzkammern, im EKG als R-Zacke dargestellt. Der Abstand zwischen zwei R-Zacken wird als RR-Intervall (**RRi**) bezeichnet und ist nicht immer gleich lang, da er je nach Situation Schwankungen aufweist. Die HRV wird durch diese Schwankungen definiert. Als Messverfahren der HRV wird, wie oben erwähnt, das EKG benutzt, bei dem mit verschiedenen Verfahren die Schwankungen der RR-Intervalle gemessen werden [72]. Zur Erfassung der HRV wird sowohl eine Langzeitableitung als auch eine Kurzzeitableitung beschrieben. Beide Verfahren haben sich heute gut etabliert [73].

Eine hohe Herzratenvariabilität bedeutet, dass sich das Herz schneller und flexibler an neue Situationen (z.B. Stress, Bewegung, Ruhe, Nervosität, Angst) anpassen kann, und so die Reaktion des Organismus für die jeweilige Situation insgesamt besser ist. Auch in Ruhe sieht man beim gesunden Menschen eine unterschiedliche Frequenz bei der Einatmung im Gegensatz zur Ausatmung: Physiologisch zeigt sich eine Zunahme der Herzfrequenz während der Einatmung und eine Verlangsamung während der Ausatmung. Wenn der Körper von bestimmten Krankheiten oder chronischen Erkrankungen/Infektionen betroffen ist, können sich diese in einer verminderten Herzratenvariabilität widerspiegeln, die u.a. zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen kann, weil sie mit einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergeht [74].

Die HRV kann auch Rückschlüsse über die Zusammenarbeit des sympathischen und parasympathischen Nervensystems geben: die Herzfrequenz wird mittels des Sympathikus beschleunigt, da dieser den Sinusknoten (Haupttaktgeber des Herzens) beeinflusst. Bei einer Dominanz des Parasympathikus wird der Herzschlag vermindert, da der Einfluss des Sympathikus dann zurückgeht. Die HRV

kann in zwei unterschiedlichen Mechanismen von Krankheiten verändert werden: durch direkte Schädigung des autonomen Nervensystems, z.B. bei der diabetischen Neuropathie, oder durch indirekte Schädigung des autonomen Nervensystems mittels chronisch erhöhtem Stoffwechselbedarf, z.B. bei einer KHK. Die HRV kann von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, weswegen diese bei den HRV Analysen berücksichtigt werden sollten. Einfache körperliche Bewegungen und emotionale Reize können schon die HRV beeinflussen, man sollte also bei der Messung auf eine ruhige und stressarme Umgebung achten. Auch psychische Erkrankungen zeigen eine Veränderung der HRV, eventuell auf Basis eines veränderten Katecholaminspiegels [74, 75]. Auch die Einnahme von Medikamenten kann ein Einflussfaktor sein [74].

In den letzten Jahren werden zunehmend Studien publiziert, die einen Einfluss von Medikamenten auf die HRV untersuchen. Es wurde gezeigt, dass v.a. anticholinerge Medikamente die HRV vermindern [74]. Psychopharmaka zeigen auch eine Veränderung der HRV, v.a. Benzodiazepine, Sedativa und trizyklische Antidepressiva. Es gibt in der Literatur Widersprüche über den Einfluss von Antidepressiva auf die HRV. Man geht davon aus, dass v.a. Trizyklika einen Effekt zeigen, da sie die parasymphatische Aktivität und so die HRV durch ihre anticholinerge und α_1 -adrenerge Wirkung reduzieren [76]. Für andere Antidepressiva ist die Datenlage noch nicht eindeutig, v.a. was die SSRI angeht. Manche Studien zeigen, dass auch diese einen verminderten Effekt auf die HRV haben, andere zeigen eher eine kardio-protektive Wirkung [76]. Manche Autoren glauben, dass eventuell eine sehr hohe Dosierung einen Einfluss auf die HRV haben könnte [77, 78].

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Messung der HRV Rückschlüsse über gewisse Krankheiten geben kann, bzw. einen Verdacht auf bestimmte Erkrankungen geben und den Krankheitsverlauf bestimmter Pathologien anzeigen könnte. Hypertoniker haben geschlechtsneutral im Gegensatz zu Gesunden eine verminderte HRV; bei Männern ohne Hypertonie zeigte eine verminderte HRV ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Bluthochdrucks [79]. Weitere Herz-erkrankungen, die Effekte auf die HRV gezeigt haben, sind: KHK [74], kardiale

Arrhythmien [77], Herzinsuffizienz, myokardiale Dysfunktion [74], Myokardnekrosen [72]. Auch operative Eingriffe (Herztransplantation/Einsetzen eines Herzschrittmachers) können einen Einfluss ausüben [74]. Andere Risikofaktoren für eine verminderte HRV können Rauchen [80], generalisierte Infektionen und Alter darstellen. Man geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter die vagale Modulation des Herzens zurückgeht und so eine verminderte HRV entsteht [81]. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass es einen Geschlechtsunterschied bei der HRV gibt: junge Frauen haben eine verminderte HRV im Gegensatz zu gleichaltrigen Männern. Dieser Unterschied verschwindet aber im Alter [81, 82]. Stein et al. beschreiben, dass sich die HRV bei den Männern stark vermindert, bei den Frauen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Jüngeren und den Älteren. Ältere Männer und Frauen zeigen eine ähnliche HRV, während jüngere Männer und Frauen sich unterscheiden, da die Männer eine höhere HRV haben [81]. Umetani et al. zeigten dagegen, dass sich zwar junge Männer und Frauen in der HRV unterscheiden und im Alter dann auf ähnliche Werte kommen, aber sie beschreiben auch, dass sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern die HRV mit dem Alter vermindert [82]. Andere Autoren zeigen hingegen, dass Frauen eine höhere HRV haben als Männer [83]. Ein Zusammenhang zwischen BMI und HRV ist noch umstritten, man geht eher davon aus, dass das viszerale Fett mehr als das subkutane Fettgewebe einen Einfluss auf die HRV hat, d.h. ein erhöhter Taillenumfang ist stärker mit einer eingeschränkten HRV assoziiert als der BMI, der den ganzen Körper betrifft [84]. Studien belegen, dass der Diabetes mellitus ein großer Einflussfaktor ist. Man geht davon aus, dass v.a. die diabetische Neuropathie die verminderte HRV verursacht [85]. Veränderungen der HRV zeigen sich weiterhin auch bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen: affektive Störungen, Depression, M. Parkinson, Multiple Sklerose [74].

Beim M. Parkinson gibt es verschiedene Theorien über die verminderte HRV. Einerseits hat man herausgefunden, dass die verminderte HRV vor allem mit der Versteifung und der eingeschränkten Beweglichkeit einhergeht [12]. Auf der anderen Seite hat eine andere Studie gezeigt, dass bei Parkinson zwar eine verminderte HRV besteht, diese aber v.a. auf den Alterseffekt zurückzuführen ist [13]. Palma et al. zeigten, dass sich die verminderte HRV v.a. im REM-Schlaf

darstellt und dass diese auch mit der Schwere der Parkinsonerkrankung korreliert [86]. Auch bei Patienten mit Alzheimer konnte eine verminderte HRV festgestellt werden, sowohl gegenüber nicht erkrankten Personen [14], als auch gegenüber Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen [15].

1.3.1 Herzratenvariabilität bei Depression

Verschiedene psychiatrische Krankheitsbilder zeigen eine verminderte oder veränderte Herzratenvariabilität. Es ist nicht möglich, anhand der HRV eine Unterscheidung zwischen diesen Erkrankungen zu unternehmen, aber sie kann von Nutzen sein, um den Verlauf bzw. das Risiko einer Herzkreislaufstörung abzuschätzen [87]. Stapelberg et al. zeigten, dass sich die ersten Studien über HRV bei Depressiven sehr unterscheiden: Manche Autoren fanden eine verminderte HRV im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen, andere haben keinen Unterschied zwischen den Gruppe gefunden. Grund dafür könnten kleine Stichzahl der Probandengruppen und verschiedene Methoden, mit denen die Daten erhoben und analysiert worden sind, sein [88]. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass beim Vorliegen einer Depression, auch ohne eine komorbide Herzerkrankung, die Herzratenvariabilität vermindert ist [76]. In Kombination mit einer oder mehreren Herzerkrankungen ist nicht nur die HRV vermindert, sondern auch das Mortalitätsrisiko der Erkrankten erhöht [89]. Das erhöhte Risiko an einer Herzerkrankung mit gleichzeitiger Depression zu sterben, geht teilweise mit einer verminderten HRV einher [8, 9, 11, 64, 89].

Man geht davon aus, dass sich beim Vorliegen einer Depression die autonome Aktivität vom Herzen verändert. Udupa et al. fanden heraus, dass eine Depression in Zusammenhang mit einer verringerten parasympathischen Aktivität und einer erhöhten sympathischen Aktivität steht [90]. Es hat sich gezeigt, dass bei Depressiven die HRV vermindert (verringerte parasympathische Aktivität) und die Herzfrequenz eher erhöht ist (sympathische Aktivität). Depression und HRV gehen also beide mit einer gestörten vagalen Funktion einher, die sich im erhöhten Mortalitätsrisiko widerspiegelt, da sich das Herz nicht mehr optimal an neue

Stresssituationen anpassen kann. Wie oben schon beschrieben, treten Depressionen und Herzerkrankungen vermehrt gemeinsam auf. Diese sind durch mehrere gemeinsame Eigenschaften verbunden, u.a. genetische Faktoren, autonome Funktionen, gestörte Aktivitäten in der endotheliale Funktion und Koagulopathie [88].

Der ungesündere Lebensstil, den depressive Patienten haben, könnte sich auch in der veränderten HRV widerspiegeln. Harte et al. zeigte, dass depressive Raucher eine verminderte HRV haben im Gegensatz zu depressiven Nicht-Rauchern [91]. Weitere Studien beschreiben den Zusammenhang zwischen der Schwere einer Depression und der daraus resultierenden verminderten HRV. Depressive zeigten eine gestörte Funktion des autonomen Nervensystems, die sich mit der Schwere der depressiven Symptomatik verschlimmert und zu frühzeitigeren Herzerkrankungen, v.a. Arrhythmien, führen kann [89, 92]. Eine weitere Studie beschreibt, dass Frauen die unter mehreren depressiven Episoden in ihrem Leben gelitten haben, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an Herzerkrankungen wie Arteriosklerose, zu erkranken [93].

Die Literatur zeigt, wie oben schon beschrieben, Widersprüche über den Einfluss von Antidepressiva auf die HRV. Von den Trizyklika wird v.a. ein Effekt beschrieben [76]. Für andere Antidepressiva ist die Datenlage noch ziemlich umstritten, v.a. was die SSRI angeht [76].

1.4 Ziele und Fragestellungen der Studie

Diese Arbeit ist im Rahmen der TREND-Studie (**T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration) erstellt worden. Die Studie beschäftigt sich damit, Risikofaktoren zu finden, um eine mögliche frühzeitige Vorhersage von neurodegenerativen Erkrankungen anzustreben. Anhand möglicher Früherkennungsmarker könnte eine mögliche Therapie früher einsetzen. Eine Depression kann, wie oben erwähnt, sowohl ein Risikofaktor für eine neu-

rodegenerative Erkrankung darstellen, als auch im Verlauf z.B. eines M. Parkinson oder Alzheimer auftreten. Da eine Depression ein wichtiger Risikofaktor ist, ist es wichtig, auch ihre Begleitsymptomatik zu erkennen, wie eine verminderte Herzratenvariabilität. Auch die HRV hat in der Literatur eine Verminderung bei neurodegenerativen Krankheitsbildern im Vergleich zu Gesunden gezeigt. Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge/Unterschiede in der Herzratenvariabilität zwischen gesunden und depressiven Probanden zu finden, um einen möglichen Risikomarker etablieren zu können. Dieser wäre in Zukunft zur Früherkennung einer neurodegenerativen Erkrankung einsetzbar, damit der Krankheitsbeginn später einsetzt bzw. die Lebensqualität der betroffenen Personen länger so gut wie möglich erhalten bleiben kann. Konkret wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Werden die HRV-Maße von vaskulären, demographischen und/oder medikamentösen Faktoren verändert?
2. Zeigt sich zwischen gesunden und depressiven Probanden ein Unterschied in der HRV?
3. Findet sich ein Effekt der antidepressiven Medikation auf die HRV beim Vorliegen einer Depression?
4. Gibt es bei Probanden mit Depression einen Geschlechtseffekt auf die HRV?

2 Material und Methoden

2.1 Die Studie im Überblick

Die vorliegende Arbeit ist Teil der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration), einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Risikofaktoren, die hinweisend auf eine Alzheimer-Erkrankung und auf ein IPS (Idiopathisches Parkinson Syndrom) sind [1, 67]. An der Studie sind folgende Abteilungen beteiligt: Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, sowie die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und das Geriatriische Zentrum der Universität Tübingen.

Das Ziel der TREND-Studie ist es, Risikofaktoren für M. Alzheimer und M. Parkinson zu finden, die hinweisend auf das individuelle Erkrankungsrisiko für diese neurodegenerativen Erkrankungen sind. Dank der longitudinalen Untersuchungen können die Daten der gesunden Probanden, welche im Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln, retrospektiv analysiert werden, und mit Daten von Personen verglichen werden, die nicht erkrankt sind. Somit kann man Marker untersuchen, die einen krankheitsprädiktiven Wert haben.

Die erste Untersuchungsrunde (Baseline), an der 715 Probanden teilnahmen, fand 2009/2010 statt. Danach folgten bisher zwei weitere Untersuchungsrunden: 1. Follow-Up (2011/2012) mit 1102 Probanden und 2. Follow-Up (2013/2014) mit 1017 Probanden.

Insgesamt haben 1201 Probanden mindestens an einer Untersuchungsrunde teilgenommen.

2.2 Rekrutierung

Die Probanden wurden mittels Zeitungsanzeigen im Raum Stuttgart und Tübingen, sowie über Informationsabende und Informationsbroschüren rekrutiert. Es wurden auch verschiedene niedergelassene Ärzte in der Umgebung, vor allem im Bereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Neurologie, gebeten, auffällige Patienten auf die Studie aufmerksam zu machen.

Die Probanden haben eine schriftliche Einverständniserklärung vorgelegt.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren bei der ersten Untersuchungsrunde ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren. Es wurde eine gesunde Kontrollgruppe und eine Gruppe mit Risikofaktoren rekrutiert. Als Risikofaktor galt das Aufweisen eines oder mehrerer der folgenden Merkmale: eine REM-Schlafstörung, eine Hyposmie oder eine Depression.

Die Personen die zwischen 50 und 80 Jahre alt waren, aber keine Risikofaktoren hatten, wurden zur Kontrollgruppe gezählt.

Es wurde auch berücksichtigt, ob eine Person Angehörige hat die an einer neurodegenerativen Erkrankung leiden oder gelitten haben.

Bei der Rekrutierung der Probanden für die Baseline Untersuchungsrunde wurden folgende Ausschlusskriterien bestimmt: Personen die an einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, ausgenommen der oben genannten Risikofaktoren, leiden: Demenz, kognitive Defizite, aktuelle oder anamnestische Hinweise auf Abhängigkeitserkrankungen, Immobilität (Pflegestufe >1), signifikante Einschränkungen beim Sehen und Hören und eine Polyneuropathie in der Vorgeschichte. Es wurden auch folgende Medikamenteneinnahmen ausgeschlossen: Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten

drei Monaten oder über einen Zeitraum >3 Monaten, Benzodiazepineinnahme von höherer Äquivalenzdosis von 1,5 mg Lorazepam pro Tag. [1, 67]

Beim 1. Follow Up kamen noch 427 Probanden aus der PRIPS-Studie (**P**rospective evaluation of **R**isk factors for **I**diopathic **P**arkinson's **S**yndrome) dazu, die Interesse äußerten, an der TREND-Studie teilzunehmen. Bei diesen wurden keine Ausschlusskriterien gewertet, um bei der TREND-Studie teilnehmen zu können. Die PRIPS-Studie ist eine prospektive Studie, um die Risikofaktoren für ein idiopathisches Parkinson Syndrom zu erheben [94].

2.3 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen vorgelegt und von dieser genehmigt (Nr.90/2009BO2)

2.4 Ablauf der Studie

Bei der Untersuchungsrunde gab es verschiedene Stationen (siehe unten), die von den Probanden nacheinander durchlaufen wurden. In der Baseline gab es fünf Stationen, im 1. Follow-Up acht Stationen und im 2. Follow-Up neun Stationen. Folgende Untersuchungen wurden im 1. Follow-Up durchgeführt:

1. Neurologische Untersuchung, Blutabnahme, Archimedes-Spirale
2. Nahinfrarot-Spektroskopie
3. Ultraschall (Transkranielle Sonographie + Intima media Dicke der Arteria Carotis Communis), Autonome Testung
4. Q-Motor
5. CERAD-NP (**C**onsortium to **E**stablish a **R**egistry for **A**lzheimer's **D**isease Neuropsychologische Testbatterie), Peg-Board
6. Gait & Balance, Grip Force

7. Anamnese, Medikamente-Check, Farbsehtest, Sniffin' Sticks (nur Identifikation)
8. Vagus Evozierte Potentiale

Alle Probanden wurden telefonisch kontaktiert und haben per Post Fragebögen erhalten. Die Untersuchungen fanden in fünf Wochenblocks, jeweils im Herbst und im Frühjahr, statt, so dass jeder Proband alle zwei Jahre an einer Untersuchungsrunde teilnahm. Pro Tag wurden zwei Schichten durchgeführt, eine Vormittags und eine Nachmittags, mit je acht Probanden. Jede Station dauerte ca. 25 Minuten, so dass jeder Proband ca. vier Stunden für alle Untersuchungen gebraucht hat. Uhrzeit und die wievielte Station es für den Probanden war, wurde bei jeder Untersuchung vermerkt.

Die Untersuchungen wurden an jedem Tag und bei jeder Untersuchungsschicht auf die gleiche Weise durchgeführt. Um Täuschungen und eigenes Üben der Probanden, um bei der nächsten Untersuchung besser abzuschneiden, vorzubeugen, wurden die Probanden über die erbrachten Leistungen nicht informiert. Nur bei klinischen gesundheitlichen Auffälligkeiten wurde ein Brief für den jeweiligen behandelnden Hausarzt mitgegeben.

Im 1. Follow-Up wurden die Untersuchungen in Tübingen durchgeführt. Wir nutzten die Räumlichkeiten der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

2.5 Durchführung zur Datenerhebung

Im Folgenden werden die Methoden zur Erhebung der Daten beschrieben, die in dieser Arbeit verwendet wurden. Die Daten stammen aus dem 1. Follow-Up.

2.5.1 Messung der Herzratenvariabilität

Die Erhebung der **Herzratenvariabilität (HRV)** wurde im Rahmen der Autonomen Messung durchgeführt. In dieser Untersuchungsstation wurden simultan Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung gemessen. Im Anschluss wurde die sympathische Hautantwort untersucht, diese wird hier aber nicht näher beschrieben, da sie nicht Teil der Analysen ist.

Um die Rohdaten zur Bestimmung der HRV zu erheben, wurden folgende Medizinprodukte verwendet: das Blutdruckmessgerät COLIN CBM-7000 (Colin Medical Instruments Corp, San Antonio, Texas, USA) mit kontinuierlicher Blutdruckmessung, die SUEmpathyCardio-Respiratory Junction-Box („VitalBox“) und die Applikationssoftware SUEmpathy100 (SUESS Medizin-Technik GmbH, AUE, Deutschland). Über die VitalBox wurden das **Elektrokardiogramm (EKG)**, die Atmungsdaten und die kontinuierliche Blutdruckmessung erfasst. Die jeweiligen Stecker der Ableitungen wurden vor der Messung an die VitalBox angeschlossen: einer für EKG und Atmung und einer für den Blutdruck. Zur Erhebung und Auswertung wurde das Programm „SUEmpathy100“ verwendet, ein Analysesystem für die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems.

Der Proband legte sich mit entkleidetem Oberkörper auf den Rücken, bevor die Messsensoren angelegt wurden; falls Hörgeräte vorhanden waren, mussten diese abgelegt werden. Wichtig war es, eine entspannte Atmosphäre für den Probanden zu schaffen. Ihm wurde der Ablauf des Tests erklärt und darauf hingewiesen, keine Geräusche oder Bewegungen während der Messung zu machen. Das Programm „SUEmpathy100“ wurde gestartet, die Daten vom jeweiligen Probanden (ID-Nummer, Geburtsdatum und Geschlecht) wurden eingegeben. Vor Beginn der Aufzeichnung wurde nachgefragt, ob sich der Proband momentan wohl fühle oder ob Schmerzen vorhanden seien. Durch Einschalten der VitalBox, konnte simultan beim Anlegen der Ableitungen (Elektroden des EKG und Sensor für die Atmung) deren Signal und die Signalqualität kontrolliert werden. Am lie-

genden Probanden wurde ein dehnbarer Gurt um den unteren Bereich des Brustkorbs angelegt und der EKG-RESP Verstärker an die Innenseite des Gürtels geschoben. Mit dem Verstärker wurde einerseits die Amplitude der Atmung aufgenommen und andererseits befanden sich hier auch die Elektroden für die Aufzeichnung des EKGs. Die drei Elektroden (rot, schwarz, weiß) wurden folgendermaßen an dem Oberkörper befestigt: Rot unter der rechten Schulter, Schwarz unter der linken Schulter und Weiß am unteren Abschnitt des linken Brustkorbs (**Abb.1**).

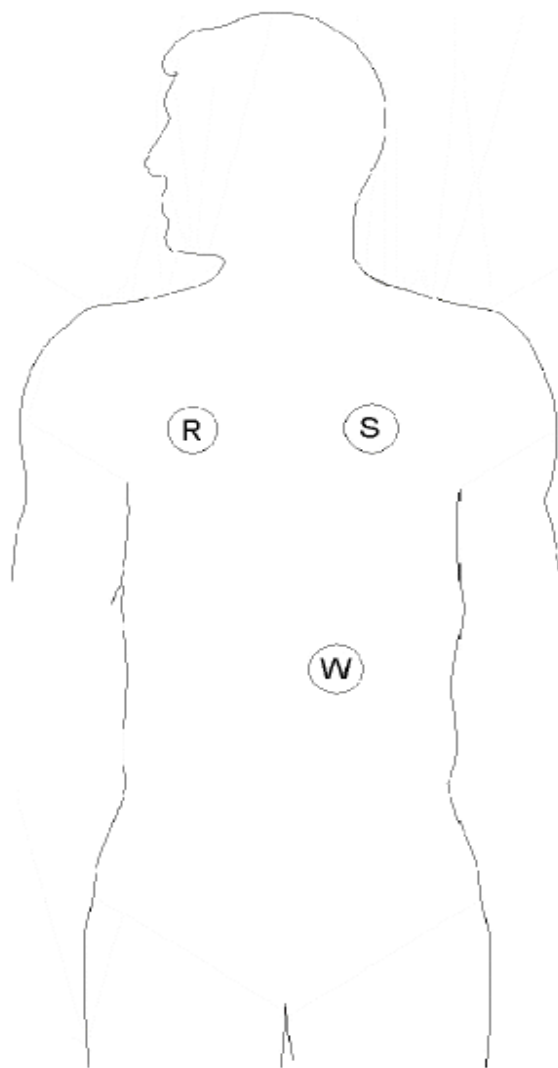


Abb. 1: Anlage der Elektroden beim Probanden. *R=rot; S=Schwarz; W=weiß*. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel II.2.1: EKG Elektroden.

Es wurde dann kontrolliert, ob das EKG abgeleitet wurde und ob die R-Zacke im Vergleich zu anderen Signalfluktuationen am höchsten war. Falls dies nicht der Fall war, wurden die Elektroden entsprechend verschoben, damit die elektrische Herzachse optimal erfasst wurde. Am Gurt wurde der Sensor für die Atmung angebracht, damit die Atembewegungen beim Ein- und Ausatmen aufgezeichnet wurden (**Abb.2**).

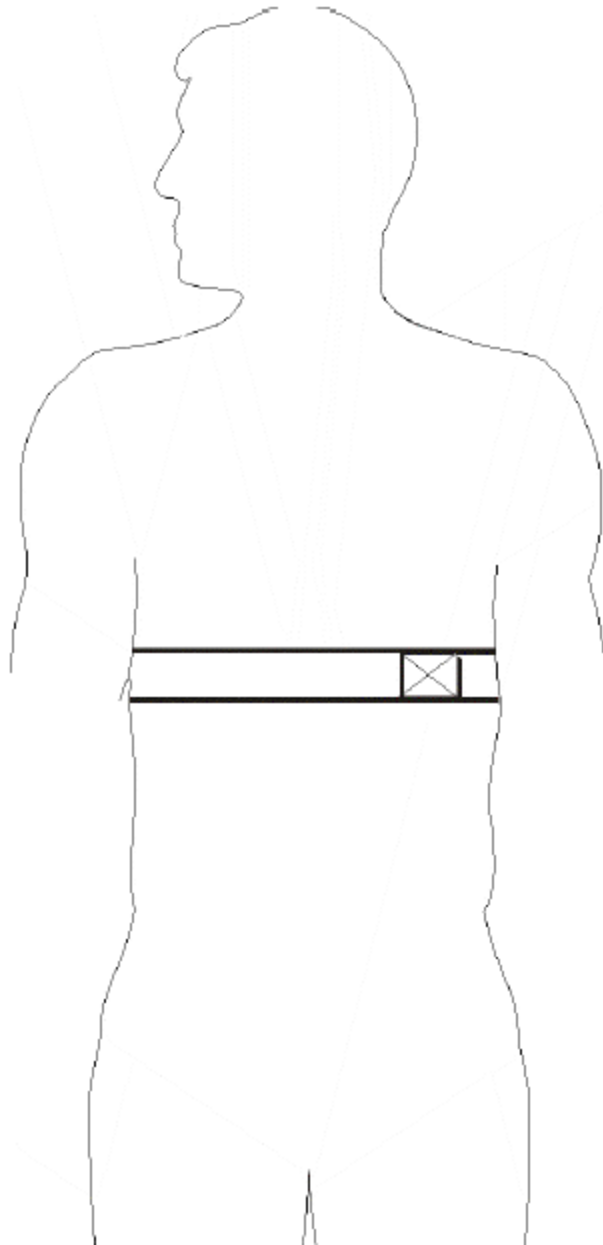


Abb. 2: Anlage Atemsensor auf dem Probanden. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel II.2.2: RESP-Verstärker (Atemsensor).

Sobald Atmung und EKG eingestellt waren, wurde am linken Oberarm die Blutdruckmanschette vom COLIN BP-7000 angelegt. Die Manschette sollte eng und das Kabel distal in der Mitte der Beugeseite des Ellenbogens liegen. Es wurde nun am linken Handgelenk der Puls der Arteria radialis aufgesucht und der Sensor für die kontinuierliche Blutdruckmessung angelegt. Hierbei musste das Kabel proximal, also Richtung Unterarm abgehen.

Dem Probanden wurde eine Rolle unter die Knie gelegt, und dieser wurde instruiert, ab diesem Moment entspannt zu liegen, die Augen geschlossen zu halten und nur bei Notwendigkeit sprechen. Dem Probanden wurden Kopfhörer aufgesetzt, die am Computer angeschlossen waren, damit er während der Messung die genauen Instruktionen durch das Programm hören konnte. COLIN BP-7000 wurde angeschaltet, die Messung des kontinuierlichen Blutdrucks gestartet, falls kein Puls oder ein wiederholtes Suchen des Pulses notwendig war, wurde der Sensor am Unterarm neu angelegt und neu gemessen. Beim Start der kontinuierlichen Blutdruckmessung wurde automatisch am Oberarm einmal der Blutdruck mitbestimmt. Wenn am Computer alle Ableitungen (EKG, Atmung, kontinuierlicher Blutdruck) vorhanden waren, wurde das Programm „Entspannung“ gestartet. Nach 30 Sekunden wurde der Test beendet und bewertet. Anschließend wurde das Programm „Metronomische Atmung 6c/min (Zyklen pro Minute)“ gestartet. Bei diesem Test wurde über die Kopfhörer die Anweisung „Einatmen 1-2-3-4, Ausatmen 1-2-3-4“ gegeben. Der Proband musste im vorgegebenen Rhythmus tief in den Bauch ein- und ausatmen. Atmete der Proband richtig ein und aus, wurde der Test für zwei Minuten aufgenommen. Auch hier wurden zu der Atmung das EKG und der Blutdruck mit erhoben. Nach den zwei Minuten wurde der Test beendet, die metronomische Atmung bewertet (Atmung exakt nach Vorgabe; fast nach Vorgabe; nicht nach Vorgabe; zu flach) und die gesamten Ergebnisse gespeichert. Der Proband wurde von den verschiedenen Ableitungen befreit und durfte sich wieder anziehen.

2.5.1.1 HRV Datenbearbeitung und –Auswertung

Die Auswertung wurde mit dem Programm „SUEmpathy100“ (SUESS Medizin-Technik GmbH, AUE, Deutschland) und „Multiple Trigonometrisch Regressive Spektralanalyse – MTRS“ (ANS CONSULT, Freital, Sachsen, Deutschland) durchgeführt. Jede EKG-Kurve wurde einzeln kontrolliert, wobei Artefakte und Extrasystolen manuell identifiziert und korrigiert wurden, damit eine korrekte Berechnung der HRV-Parameter gewährleistet werden konnte.

Die Herzratenvariabilität ergibt sich durch Schwankungen der Herzfrequenz zwischen den einzelnen Herzschlägen. Als Herzschlag wird die komplette Kontraktion des Herzmuskels bezeichnet, die sich im EKG als R-Zacke darstellen. Die Schwankungen misst man anhand des Abstands zwischen zwei darauffolgenden R-Zacken, auch RRI (**RR-Intervall**) bezeichnet (**Abb.3**).

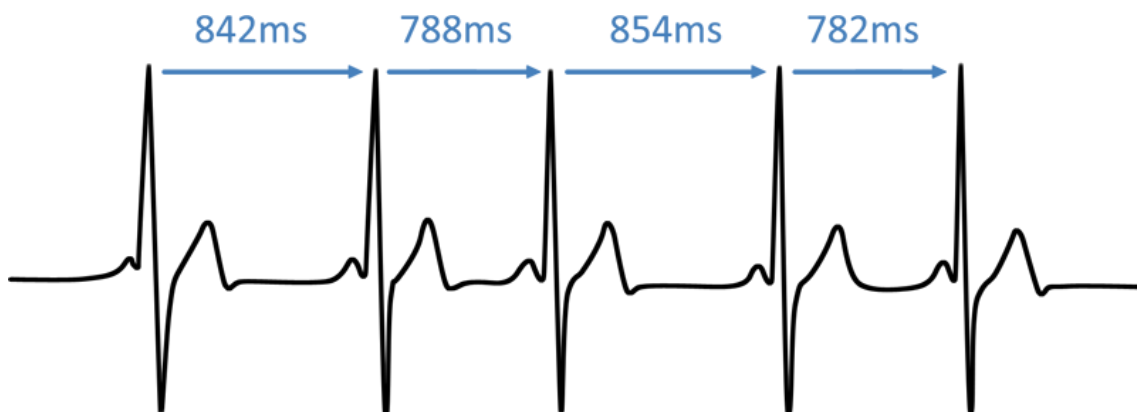


Abb. 3: EKG RR-Intervall. Quelle: <https://www.pulse7.at/assets/assets/rr-intervall.png>

Die Herzratenvariabilität wurde mittels folgender Parameter gemessen:

- BpM (**B**eats **p**er **M**inute): Mittelwert der Herzfrequenz (Schläge/Minute)
- RMSSD (**R**oot **M**ean **S**quare of **S**uccessive **D**ifferences) (ms): Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (**Abb.4**) bzw. beschreibt die Variation aufeinanderfolgender RR-Intervalle unabhängig von der Anzahl der in die

Berechnung einfließender Herzschläge. In der Literatur wird er v.a. verwendet, um die Aktivität des parasympathischen Nervensystems durch den Nervus Vagus auf das Herz festzustellen. Der RMSSD ist als Maß auch stark abhängig von Schwankungen der Atmung [95].

$$\text{RMSSD} = \sigma_{\text{RMS}} = \sqrt{\sum_{t=1}^T (R[t+1] - R[t])^2}$$

Abb. 4: Formel RMSSD. Quelle: <http://chambermusictoday.blogspot.de/2011/06/new-quantitative-ways-to-look-at-small.html>

- VK (**V**ariations**K**oeffizient): Der VK wird aus der Standardabweichung aller RR-Intervalle dividiert durch ihren Mittelwert berechnet (**Abb.5**). Er gibt die Streuung der gemessenen Werte um den Mittelwert an. Auch dieser wird als Parameter zur Kontrolle des Nervus Vagus verwendet [96].

$$VK = \frac{SD}{RR}$$

VK = Variationskoeffizient [%]

Abb. 5: Formel Variationskoeffizient. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel V.1.2: Statistische Parameter.

- pNN50 (%): Prozentsatz der RR-Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall. Es ist ein weiterer Indikator der parasympathischen Aktivität [97].

2.5.2 Herzfunktionseinschränkungen

Bei den Berechnungen wurden die Probanden ausgeschlossen, die eine oder mehrere Herzfunktionseinschränkungen aufweisen. Die Daten wurden von der Eigenangabe der Probanden aus den Fragebögen entnommen. Folgende Herzfunktionseinschränkungen wurden abgefragt und ausgeschlossen:

- Arteriosklerose
- Herzrhythmusstörung
- KHK (**K**oronare **H**erz**k**rankheit)
- Herzschrittmacher
- Defibrillator
- Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern
- Herzinfarkt
- Andere angegebenen Herzerkrankungen, z.B. pAVK (**p**eriphere **A**rterielle **V**erschluss**K**rankheit)

2.5.3 Vaskulärer Belastungsindex (VBI)

Der VBI stellt die Anzahl an vaskulären Belastungsfaktoren dar, welche in einem Probanden vorliegen [98]. Durch Probanden-Fragebögen wurde die persönliche Krankengeschichte abgefragt; d.h. ärztliche Diagnosen von Erkrankungen, sowie Medikamenteneinnahme und Daten, wie z.B. Rauchverhalten, Gewicht und Größe. Die einzelnen vaskulären Belastungsfaktoren und die Schwellenwerte und Definitionen der Faktoren wurden in linearen Regressionen anhand ihres prädiktiven Werts (unabhängig von Alter und Geschlecht) der Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis bestimmt. Hierbei wurden folgende Faktoren/Definitionen ermittelt, welche kumulativ in den VBI eingingen: Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Herzerkrankungen. Des Weiteren wurden BMI (**B**ody **M**ass

Index) und Pack Years (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenspackungen multipliziert mit den Raucherjahren) errechnet. Außerdem wurden die Einnahme von Medikamenten und Blutwerte (z.B. HbA_{1c} bei Diabetes mellitus) berücksichtigt.

Diabetes mellitus: Als Diabetiker wurde jeder Proband definiert, der mindestens einen der drei folgenden Kriterien erfüllte:

- Ärztliche (Lebenszeit) Diagnose von Diabetes mellitus
- Einnahme von antidiabetischer Medikation
- HbA_{1c} $\geq 6,5$ % im Blutplasma [99]

Arterielle Hypertonie: Vorgeschichte der Diagnose Hypertonie durch einen Arzt.

Herzerkrankungen: Innerhalb des VBI wird die Arteriosklerose als Belastungsfaktor dazugerechnet. Diese wird in den Berechnungen dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da sie mit den anderen Herzfunktionseinschränkungen ausgeschlossen wurde.

Adipositas: Ein BMI ($\text{Gewicht}[\text{kg}]/(\text{Höhe}[\text{m}])^2$) über 30 wurde als vaskulärer Belastungsfaktor gewertet. Dieser Wert ist auch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei Adipositas Grad I als Schwellenwert festgelegt.

Rauchen: Es wurde als Schwellenwert PY (**P**ack **Y**ears) >15 gewählt, da dies die Schwelle beim Vaskulären Belastungsindex war, bei der die größte Wirkung beobachtet werden konnte.

Die Probanden erhielten für jeden Faktor einen Punkt und wurden dann in drei Gruppen eingeteilt: keinen, einen oder zwei und mehr Belastungsfaktoren.

2.5.4 Depression

Die Probanden wurden in drei Gruppen unterteilt: niemals depressiv, in der Vorgeschichte eine Depression vorhanden, akut depressiv. Im Folgenden werden die Kriterien Anhand dieser Einteilung erläutert.

2.5.4.1 Depression in der Vorgeschichte

Bei den Probanden, bei denen in der Vorgeschichte eine Depression oder eine depressive Episode vorhanden war, wurden die Informationen aus dem Arztgespräch während der Neurologischen Anamnese gewonnen. Im gleichen Gespräch wurde auch gefragt, wann die Diagnose zum ersten Mal gestellt wurde. Bei ca. 60 Probanden konnten die Antworten mit den Angaben aus der SALOME-Studie kreuzvalidiert werden. Diese Studie beinhaltete eine genaue Diagnose und den Beginn der Erkrankung.

2.5.4.2 Akute Depression

Zur Diagnose einer akuten Depression wurden während der Anamnesestation die diagnostischen Kriterien des MDI (**M**ajor **D**epression **I**nventory) nach Bech abgefragt [32]. Der MDI wurde im Rahmen des Anamnesebogens (siehe Anhang) abgefragt. Die Fragen zielen auf das Erleben und die Gefühle der letzten 14 Tagen des Probanden ab. Die diagnostischen Kriterien für eine akute depressive Episode sind als erfüllt zu werten, wenn mindestens zwei der Fragen 1-3 und mindestens zwei der Fragen 4-10 zutrafen. Falls bisher noch keine Depressionsdiagnose vorlag, wurde der Testzeitpunkt als Erkrankungsalter angenommen. Probanden, die sowohl in der Vergangenheit als auch akut eine Depression hatten, wurden zu den akut Depressiven gezählt.

2.5.4.3 Schwere der depressiven Episode

Die Einteilung erfolgte nach der Anzahl erfüllter Kardinal- und Nebensymptome des MDI [32]. Der MDI fragt die 10 Symptome einer Major Depression nach ICD 10 ab und wird nach folgenden Kriterien bewertet:

- Leichte depressive Episode: 2 der Fragen 1-3 und 2 der Fragen 4-10

- Mittelschwere depressive Episode: 2 der Fragen 1-3 und 3 der Fragen 4-10
- Schwere depressive Episode: 3 der Fragen 1-3 und 4 der Fragen 4-10

Nur wenn alle drei Kardinalsymptome und vier Nebensymptome nach ICD-10 erfüllt worden sind, wurde eine schwere depressive Episode diagnostiziert.

2.5.5 Bildung

Die Bildungsanamnese wurde während der CERAD-Testung (siehe Anhang) erhoben. Es wurden sowohl die Bildungsjahre, als auch das Bildungsniveau erhoben. Für diese Arbeit wurden die Probanden in drei Bildungsgruppen geteilt: Schulbildung, Weiterbildung und Akademiker. Das Bildungsniveau wurde nach den ISCED-97 Stufen eingeteilt. In dieser Arbeit wurden die sechs Stufen folgendermaßen zusammengefasst: Unter Schulbildung wurden die Stufen 1 (ohne allgemeinen Schulabschluss) und 2 (Hauptschul-/Realschulabschluss; ohne beruflichen Abschluss) berücksichtigt, unter Weiterbildung die Stufen 3 (Abschluss einer Lehrausbildung oder Hochschulreife ohne beruflichen Abschluss) und 4 (Fachhochschulreife/Hochschulreife und Abschluss einer Lehrausbildung), unter Akademiker die Stufen 5 (Hochschulabschluss, Meisterausbildung oder gleichwertiger Fachschulabschluss) und 6 (Promotion).

2.5.6 Medikamente

Die Informationen über die Einnahme von Medikamenten, gezielt β -Blocker und Antidepressiva, wurden den Probanden-Fragebögen entnommen. Die Angaben der Medikamente wurden auch auf der Station 7 auf Korrektheit und Aktualität kontrolliert.

2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und Datenanalyse wurde das Softwareprogramm IBM® SPSS®, Version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) verwendet. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum angegeben. Gruppenvergleiche wurden mittels univariater Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Werte die $p < ,050$ entsprachen, wurden als signifikant gewertet. Für die Prüfung auf Gleichheit der Varianzen von zwei oder mehr Gruppen wurde der Levene-Test durchgeführt. Für nicht parametrische Korrelationen wurde der Spearman-Rho eingesetzt. Bei statistischen Gruppenvergleichen numerischer Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Für Gruppenvergleiche kategorialer/dichotomer Variablen wurden Kreuztabellen mit Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei Werte $p < ,100$, wird von einer Tendenz ausgegangen, bei $p < ,050$ von statistischer Signifikanz. Bei allen Tests wurde ein post hoc t-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht Probandengruppe

Im 1. Follow-Up der TREND-Studie haben insgesamt 1102 Probanden teilgenommen. Um zu vermeiden, dass Herzerkrankungen die HRV-Maße beeinflussen, wurden alle Probanden, die jemals eine ärztliche Diagnose für Herzerkrankungen mit daraus resultierender möglicher Funktionseinschränkung erhalten haben, ausgeschlossen, insgesamt $n=295$ (**Tab. 1**).

Tab. 1: Anzahl der Probanden mit Herzfunktionseinschränkungen. $n=Anzahl$

Herzfunktionseinschränkung	Häufigkeiten (n=)
Arteriosklerose	57
Herzrhythmusstörungen	121
KHK	48
Herzschrittleiter	5
Defibrillator	2
Herzinsuffizienz	35
Vorhofflimmern	44
Herzinfarkt	34
Andere Herzerkrankungen	92
Summe Herzerkrankungen (n=)	Häufigkeiten (n=)
1	202
2	60
3	22
4	6
5	4
6	1
Gesamtsumme	295

Von den verbleibenden 807 Probanden wurden weitere 15 Probanden ausgeschlossen, da (1) keine HRV Daten erhoben werden konnten, (2) und 5 weitere Probanden, da aufgrund von Artefakten in den Messdaten die HRV nicht ausgewertet werden konnte. Die Analysen wurden mit 787 Probanden ohne jemals diagnostizierte Herzfunktionseinschränkung durchgeführt. (**Abb.6**).

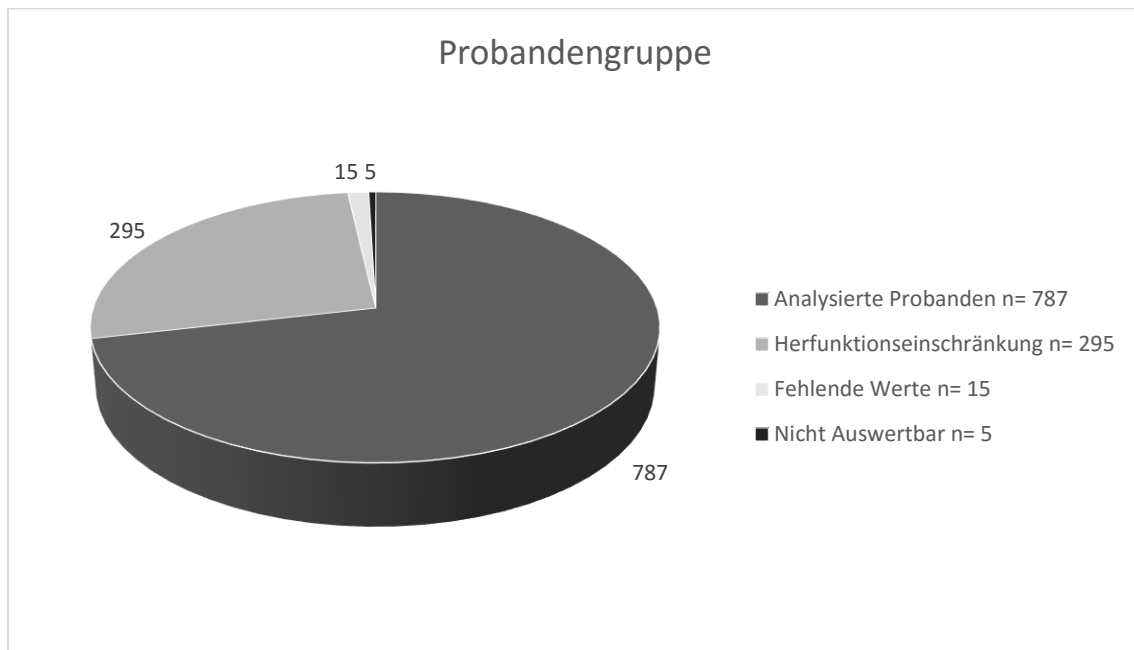


Abb. 6: Übersicht Probandengruppe. *n=Anzahl*.

Das Durchschnittsalter der Probandengruppe betrug 64,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,7 (**Tab.2**). Die Probandengruppe hat sich hinsichtlich der Gruppengröße zwischen Männern und Frauen nicht unterschieden (Männer n=394; Frauen n=393).

Tab. 2: Charakterisierung der Probandengruppe. *MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung*

	Min.	Max.	MW	SD
Alter	50,8	83,7	64,5	6,7

3.2 Übersicht Maße der Herzratenvariabilität

Es wurden folgende Maße zur Quantifizierung der HRV erhoben, deren deskriptive Statistik in Tabelle 3 dargestellt ist (**Tab.3**): Herzrate (BpM), Variationskoeffizient, RMSSD und pNN50. Die Abweichungen von der Normalverteilung sind graphisch in der **Abbildung 7** dargestellt. Aufgrund der großen Stichprobe wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test nicht durchgeführt. Die Herzrate zeigte eine annähernde Normalverteilung (**Abb.7**), wohingegen der VK und die RMSSD beide eine deutliche Abweichung von einer Normalverteilung zeigten. Daher wurden VK und RMSSD logarithmiert (**Abb.8**), um für die weiteren statistischen Auswertungen die Annahme einer Normalverteilung nicht zu verletzen. Die pNN50 Werte (**Abb.7**) zeigten sich nicht normalverteilt, konnten aber nicht logarithmiert werden, da zu viele Werte gleich 0 waren. Da der pNN50 und der RMSSD mit ,95 korreliert sind (**Tab. 4**), wurde der pNN50 Wert nicht mehr für die weiteren Datenanalysen verwendet. Die HRV-Maße sind untereinander hoch korreliert, der RMSSD korreliert auch mit den BpM.

Tab. 3: Überblick HRV-Maße. *BpM=Beats per Minute; VK=Variationskoeffizient; RMSSD=Root Mean Sqare of Successive Differences; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung*

HRV-Maß	N	Min.	Max.	MW	SD
BpM	787	40	101,3	65,65	9,57
VK	787	0,8	27,6	5,85	3,12
RMSSD	787	4	248,5	36,28	26,11
pNN50	787	0,0	136,1	13,20	14,95

Tab. 4: Korrelation zwischen den HRV-Maßen. Hohe Korrelation (,95) zwischen pNN50 und RMSSD. **=Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant.

Korrelation	BpM	VK	RMSSD	pNN50
BpM	1,000	,061	,313**	,336**
VK	,061	1,000	,848**	,808**
RMSSD	,313**	,848**	1,000	,950**
pNN50	,336**	,808**	,950**	1,000

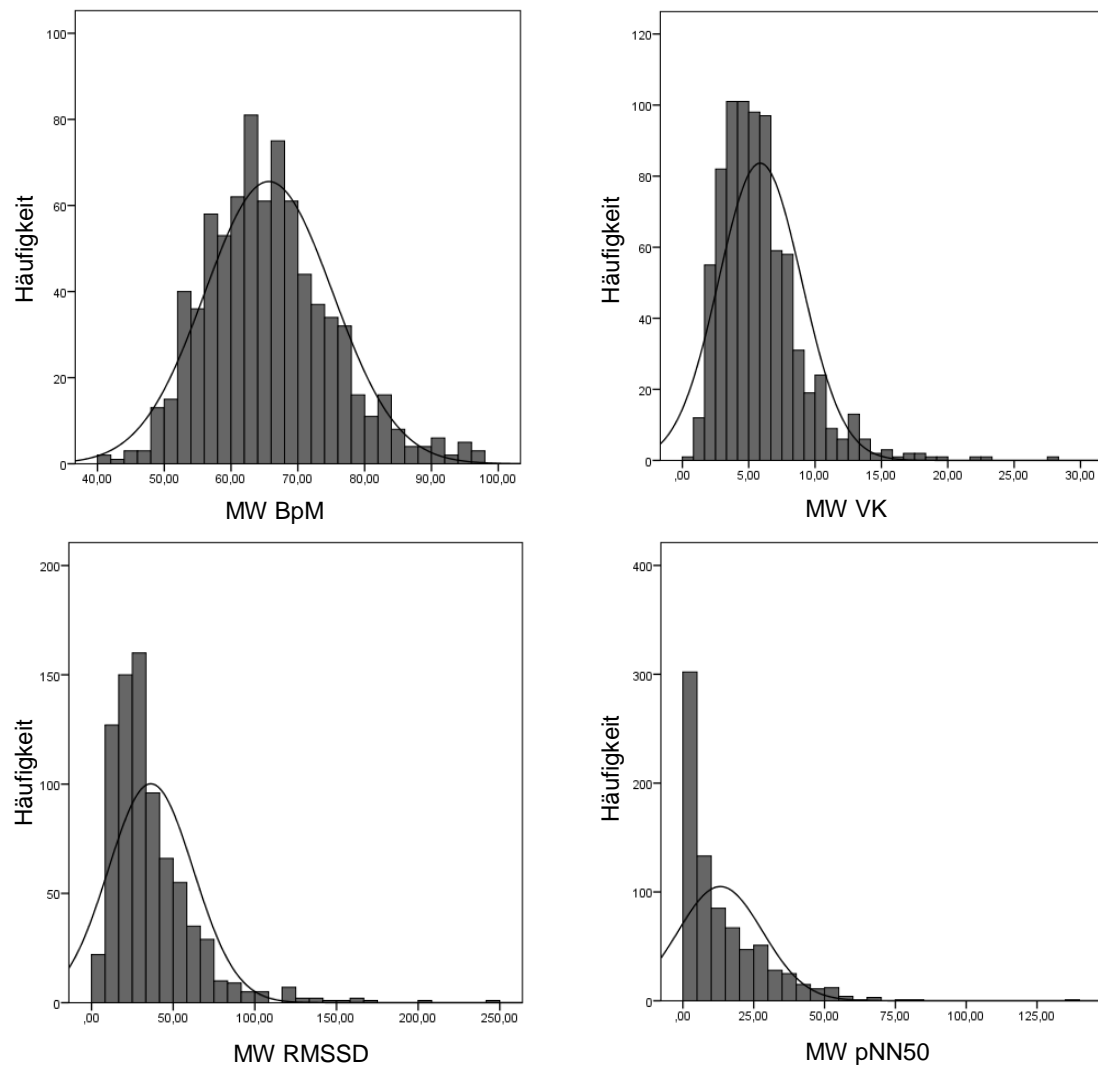


Abb. 7: Häufigkeiten Mittelwert BpM, VK, RMSSD, pNN50

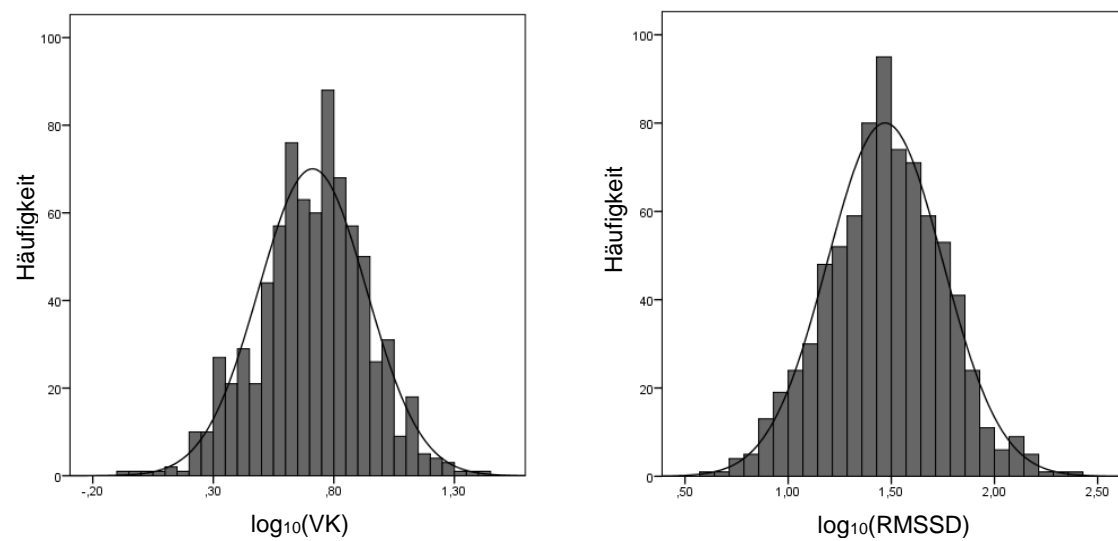


Abb. 8: Verteilung $\log_{10}(VK)$ [MW: ,71; SD: ,22] und $\log_{10}(RMSSD)$ [MW: 1,47; SD: ,28].
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

In **Tab.4** sieht man, dass die Maße der Herzratenvariabilität stark miteinander korrelieren: VK und RMSSD sind hoch korreliert (,848) und, nachdem sie logarithmiert worden sind, zeigten sie eine Normalverteilung. Der pNN50 konnte nicht logarithmiert und so einer Normalverteilung angepasst werden. Da dieses Maß aber sehr hoch mit dem VK (,808) und dem RMSSD (,950) korreliert, wurde für die weiteren Analysen der pNN50 nicht verwendet. Die BpM zeigten eine hohe Korrelation mit dem RMSSD und dem pNN50, nicht jedoch mit dem VK.

Von den HRV-Maßen wurde für die weitere Datenanalyse nur noch mit BpM, $\log_{10}(\text{VK})$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ gerechnet.

3.3 Einfluss demographischer Faktoren auf die HRV

Als erstes wurde errechnet, ob demographische Faktoren (Alter und Geschlecht) einen signifikanten Einfluss auf die jeweiligen HRV-Werte (BpM, $\log_{10}(\text{VK})$, $\log_{10}(\text{RMSSD})$) haben. In der analysierten Probandengruppe ($n=787$) gab es 394 Männer und 393 Frauen. Das Durchschnittsalter (**Tab.2**) der Probanden betrug 64,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,7 (Min: 50,8; Max: 83,7).

Es wurde kein signifikanter Einfluss vom Geschlecht auf die untersuchten HRV-Maße gefunden, weshalb das Geschlecht bei den späteren Analysen nicht als Kovariate aufgenommen wurde. Das Alter hat stattdessen einen signifikanten Einfluss (**Tab.5**) sowohl auf den VK ($p<,001$) als auch auf den RMSSD ($p=,004$), nicht aber auf die BpM ($p=,180$). Das Alter wurde bei den späteren Analysen als Kovariate miteinbezogen, um den Anteil der durch Alter aufgeklärten Varianz als Kovariate zu berücksichtigen. Für die Analyse wurde eine Univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet, mit dem HRV-Maß als unabhängige Variable, Geschlecht als Zwischensubjektfaktor und Alter als Kovariate.

Tab. 5: Einfluss Geschlecht und Alter auf HRV-Maße. *F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen (exogene und endogene); df=Freiheitsgrade; Sig=Signifikanz (p-Wert); n=Anzahl; **=Hoch Signifikant*

HRV Maß	Zwischensubjektfaktor	F	df	Sig. p-Wert
	Kovariate			
BpM (n=787)	Geschlecht	1,831	1,784	,176
	Alter	1,831	1,784	,180
Log ₁₀ (VK) (n=787)	Geschlecht	,107	1,784	,744
	Alter	26,264	1,784	,000**
Log ₁₀ (RMSSD) (n=787)	Geschlecht	,028	1,784	,867
	Alter	8,500	1,784	,004**

3.4 Vaskuläre Belastungsfaktoren und HRV

Die analysierten vaskulären Belastungsfaktoren sind Pack Years, Hypertonie, BMI und Diabetes.

3.4.1 Übersicht vaskulärer Belastungsfaktoren innerhalb der Probandengruppe

Von den insgesamt 787 Probanden, konnte bei 32 Teilnehmern der vaskuläre Belastungsindex nicht berechnet werden. Die meisten Daten fehlten bei den Rauchern (n=26 fehlende Werte), da die Angaben über die Anzahl der gerauchten Zigaretten innerhalb eines Zeitrahmens nicht komplett waren, vor allem bei den ehemaligen Rauchern. Die restlichen 6 fehlenden Werte sind beim BMI anzutreffen, hier fehlte entweder das Gewicht oder die Größe der Probanden, weshalb der BMI nicht errechnet werden konnte. Insgesamt wurden vaskuläre Belastungsfaktoren von 755 Probanden in die Analysen eingebracht (**Tab.6**).

Innerhalb der Probandengruppe gab es zum Untersuchungszeitpunkt n=110 mit einem PY >15, n=292 mit Hypertonie, n=102 mit einem BMI >30 und n=71 mit einem Diabetes mellitus.

Tab. 6: Verteilung vaskulärer Belastungsfaktoren. PY=Pack Years; HYP=Hypertonie; BMI=Body-Mass-Index; BF=Belastungsfaktoren; N=Anzahl; Ges=Gesamt; FW=Fehlende Werte

	PY >15		HYP		BMI >30		Diabetes		Anzahl BF	N
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja		
N	651	110	495	292	679	102	716	71	0	364
Ges.	761		787		781		787		1	265
FW	26		0		6		0		2	94
									3	26
									4	6
									Ges.	755
									FW	32

Um die Größe der Gruppen untereinander nicht zu sehr zu variieren wurden für die Datenanalysen drei Gruppen gebildet (**Abb. 9**): Probanden ohne Belastungsfaktoren (n=364), mit einem Belastungsfaktor (n=265) oder mit zwei oder mehr Belastungsfaktoren (n=126).

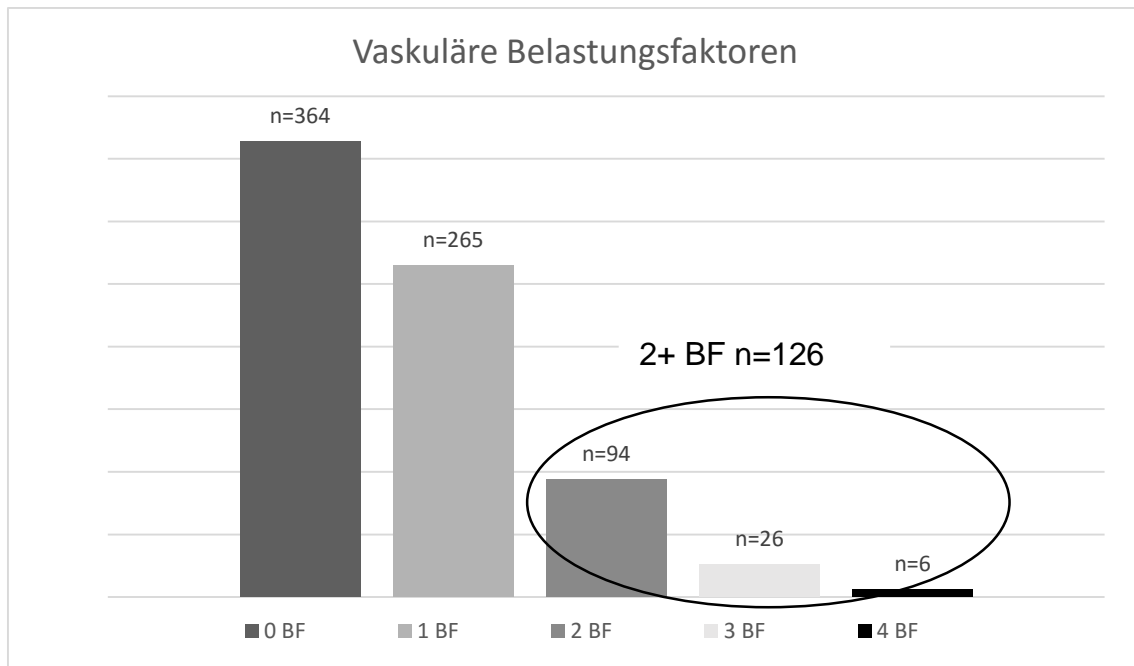


Abb. 9: Gruppeneinteilung Vaskuläre Belastungsfaktoren. *BF=Belastungsfaktoren, n=Anzahl.*

3.4.2 Einfluss vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV

Als erstes wurde der Einfluss des gesamten vaskulären Belastungsindex auf die HRV berechnet, danach wurden die verschiedenen Belastungsfaktoren einzeln angeschaut (**Tab.7** und **8**). In den beiden Tabellen stellen die Zeilen jeweils einzelne ANCOVAs dar, bei denen unterschiedliche Faktoren bzw. Kovariaten berücksichtigt wurden. Der gesamte VBI hatte einen signifikanten Einfluss auf die BpM ($p=,005$) (**Tab.7 Zeile 1**) und dem $\log_{10}(\text{VK})$ ($p=,003$) (**Tab.7 Zeile 2**) und zeigte eine Tendenz auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ (**Tab.7 Zeile 4**). Als Kovariate wurden Alter und BpM berechnet.

Um auszuschließen dass es Interaktionen zwischen den einzelnen Belastungsfaktoren gibt, die den Einfluss auf die HRV-Maße bestimmt, wurden diese einzeln berechnet. Bei den BpM gab es einen signifikanten Einfluss vom Diabetes ($p=,006$) (**Tab.7 Zeile 1**) und dem BMI ($p=,006$) (**Tab.8 Zeile 1**); Hypertonie und Pack Years zeigten keinen signifikanten Einfluss (**Tab.8 Zeile 1**). Auf den

log₁₀(VK) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Diabetes (p<,001) (**Tab.7 Zeile 2**), eine Tendenz von Hypertonie und PY (**Tab.8 Zeile 2**), und kein Einfluss des BMI (**Tab.8 Zeile 2**). Um genauer zu sagen, von welchem Belastungsfaktor der Effekt kommt, wurden die einzelnen Faktoren als Kovariate mit berücksichtigt. Der Einfluss vom Diabetes blieb signifikant (p<,001) mit Hypertonie und Pack Years als Kovariate (**Tab.7 Zeile 3**); Hypertonie und Pack Years zeigten keine Tendenz oder Signifikanz mehr mit Diabetes als Kovariate (**Tab.8 Zeile 3 und 4**). Auf den log₁₀(RMSSD) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Diabetes (p=,017) (**Tab.7 Zeile 4**) und der Hypertonie (p=,025) (**Tab.8 Zeile 5**). BMI und Pack Years zeigten keine Signifikanz (**Tab.8 Zeile 5**). Wenn man bei der Analyse des Einflusses des Diabetes die Hypertonie als Kovariate mit berücksichtigt, blieb der Effekt signifikant (p=,046) (**Tab.7 Zeile 5**), stattdessen zeigte die Hypertonie nur noch eine Tendenz mit dem Diabetes als Kovariate. (**Tab.8 Zeile 6**).

Aufgrund der berechneten Ergebnisse wurde für die weiteren Analysen nur der Diabetes als Kovariate berücksichtigt, da dieser den Effekt des VBI (eine gesenkte HRV) trägt.

Tab. 7: Einfluss Vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV-Maße. VBI=Vaskulärer Belastungsindex; DM=Diabetes mellitus; n=Anzahl; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert. #=Kovariate Alter. ##=Kovariate Alter und BpM. *=Signifikant. **=Hoch Signifikant.

		VBI			DM		
		F	df	p	F	df	p
1	BpM [#]	5,255	2,751	,005**	7,495	1,784	,006**
2	Log ₁₀ (VK) ^{##}	5,707	2,750	,003**	15,883	1,783	,000**
3	+ HYP u. PY als Kovariate				13,219	1,755	,000**
4	Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	2,520	2,750	,081	5,759	1,783	,017*
5	+ HYP als Kovariate				4,009	1,782	,046*

Tab. 8: Einfluss Vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV-Maße. *HYP=Hypertonie; PY=Pack Years; BMI=Body-Mass-Index; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert. #=Kovariate Alter. ##=Kovariate Alter und BpM. *=Signifikant; **=Hoch Signifikant.*

		HYP			PY			BMI		
		F	df	p	F	df	p	F	df	p
1	BpM [#]	,225	1,784	,635	2,430	1,758	,119	7,538	1,778	,006**
2	Log ₁₀ (VK) ^{##}	3,764	1,783	,053	2,926	1,757	,088	,277	1,777	,598
3	+ PY u. DM als Kovariate	1,089	1,755	,297						
4	+ DM u. HYP als Kovariate				2,413	1,755	,121			
5	Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	5,053	1,783	,025*	1,579	1,757	,209	,228	1,777	,633
6	+ DM als Kovariate	3,306	1,782	,069						

3.5 Einfluss β -Blocker auf HRV-Maße

Über Fragebögen und in der Anamnesestation wurde erhoben, ob die Probanden bestimmte Medikamente einnehmen. Von den Probanden, die wir in dieser Arbeit berücksichtigen (n=787), nahmen 89 Probanden β -Blocker ein, davon 57 Frauen und 32 Männer. 690 Probanden nahmen keine β -Blocker ein und von insgesamt acht Probanden fehlen die Werte.

Es gab einen signifikanten Einfluss der β -Blocker auf die BpM (p=,001) und auch auf die andere HRV-Maße (log₁₀(VK) p=,029; log₁₀(RMSSD) p=,038), wenn man Alter und BpM als Kovariate mitberechnet.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich eine Signifikanz von β -Blockern mit Diabetes als auch mit Hypertonie, weshalb diese zwei Belastungsfaktoren als Kovariate mitberücksichtigt werden für den Einfluss der β -Blocker auf die HRV. Wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, wird der Haupteffekt des VBI vom Diabetes getragen, weswegen dieser sowohl einzeln als auch mit Hypertonie als Kovariate berücksichtigt wurde. Der Einfluss auf die BpM blieb signifikant (p<,001), stattdessen

zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ ($p=,748$) und eine Tendenz auf den $\log_{10}(\text{VK})$ ($p=,063$), mit Diabetes als Kovariate. Wenn man die Hypertonie auch als Kovariate dazu genommen hat, zeigte sich bei keinem von den zwei Maßen mehr ein signifikanter Effekt ($\log_{10}(\text{VK})$ $p=,117$; $\log_{10}(\text{RMSSD})$ $p=,732$) (**Tab.9**). Die β -Blocker wurden nicht bei den weiteren Analysen als Kovariate berücksichtigt, da der Effekt auf die HRV von Diabetes und Hypertonie getragen wird.

Der Faktor Diabetes mellitus zeigte einen Effekt auf die HRV-Maße auch mit β -Blockern und BpM als Kovariate ($\log_{10}(\text{VK})$ $p<,001$; $\log_{10}(\text{RMSSD})$ $p=,034$), weswegen der Faktor Diabetes bei den weiteren Berechnungen als Kovariate mit berücksichtigt wurde.

Tab. 9: Einfluss β -Blocker auf HRV. F =Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df =Freiheitsgrade; p = p -Wert; #=Kovariate Alter; ##=Kovariate Alter und BpM; *=Signifikant; **=Hoch Signifikant.

	β -Blocker		
	F	df	p
BpM [#]	11,953	1,776	,001**
Kovariate Alter, Diabetes	14,821	1,775	,000**
$\log_{10}(\text{VK})^{##}$	4,801	1,775	,029*
Kovariate Alter, Diabetes	3,461	1,775	,063
Kovariate Alter, Diabetes, Hypertonie	2,458	1,774	,117
$\log_{10}(\text{RMSSD})^{##}$	4,309	1,775	,038*
Kovariate Alter, Diabetes	,103	1,775	,748
Kovariate Alter, Diabetes, Hypertonie	,117	1,774	,732

3.6 Einfluss Bildungsjahre auf HRV-Maße

Die Probanden wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Schulbildung (n=45), Weiterbildung (n=440) und Akademiker (n=301) (**Abb.10**). Von einem Probanden fehlen die Angaben.

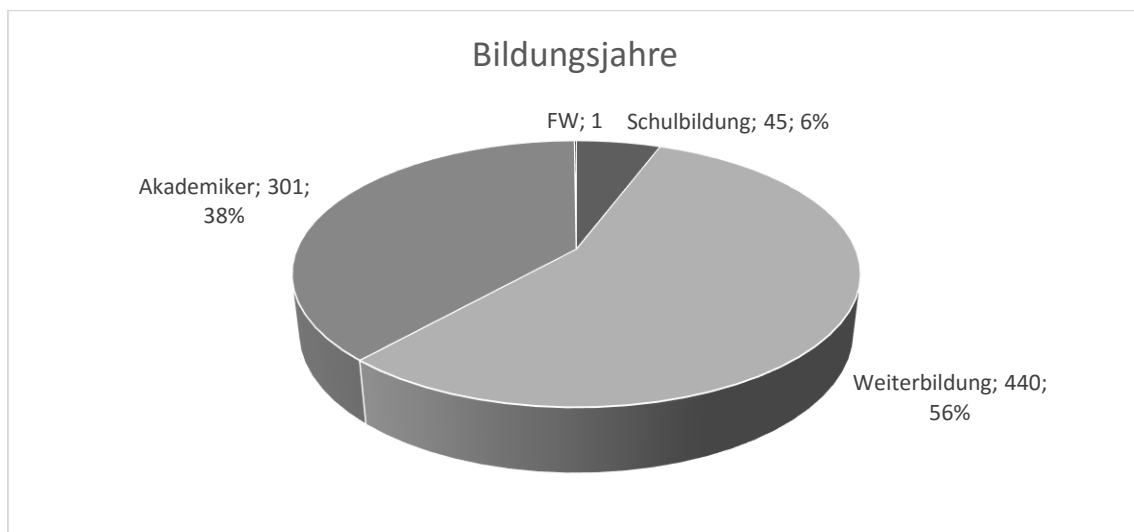


Abb. 10: Häufigkeiten Bildungsjahre. *FW=Fehlende Werte.*

Die Bildungsjahre zeigen einen signifikanten Einfluss auf die BpM ($p=,005$) mit Alter als Kovariate, da die Akademiker eine geringere mittlere Herzfrequenz haben im Gegensatz zu den anderen zwei Bildungsgruppen. Auf die HRV-Maße gab es aber keinen signifikanten Einfluss: $\log_{10}(\text{VK})$ ($p=,531$) und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ ($p=,662$) unter Berücksichtigung von Alter und BpM. Aufgrund der berechneten Ergebnisse wurden die Bildungsjahre im weiteren Verlauf nicht als Kovariate berücksichtigt.

3.7 Depression und Herzratenvariabilität

3.7.1 Übersicht der nicht-depressiven und depressiven Probandengruppe

Die Probandengruppe (n=787) bestand aus n=603 nicht-depressiven (76,6 %) und n=184 depressiven (23,4 %) Personen, die sich weiter aufteilten in die Personen, die in der Vorgeschichte eine Depression hatten (n=144; 18,3 %) und Personen, die eine akute Depression angegeben hatten (n=40; 5,1 %). (**Abb.11**).

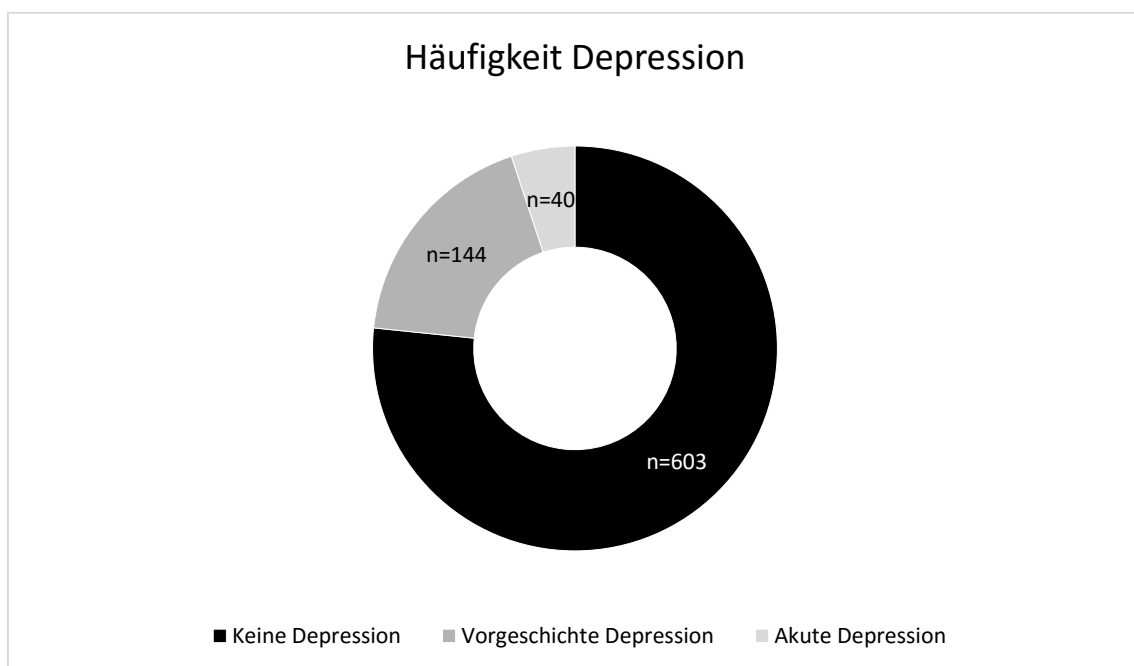


Abb. 11: Gruppenaufteilung Depression. *n=Anzahl*

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit bei Männern und Frauen in der Gesamtgruppe (Männer n=394; Frauen n=393), aber eine andere Verteilung innerhalb der Depressionsgruppe. Verglichen mit den Männer (n=57; 14,5 %) (**Abb.13**) hatte ein höherer Prozentteil der Frauen eine Depression (n=127; 32,3 %) (**Abb.12**).

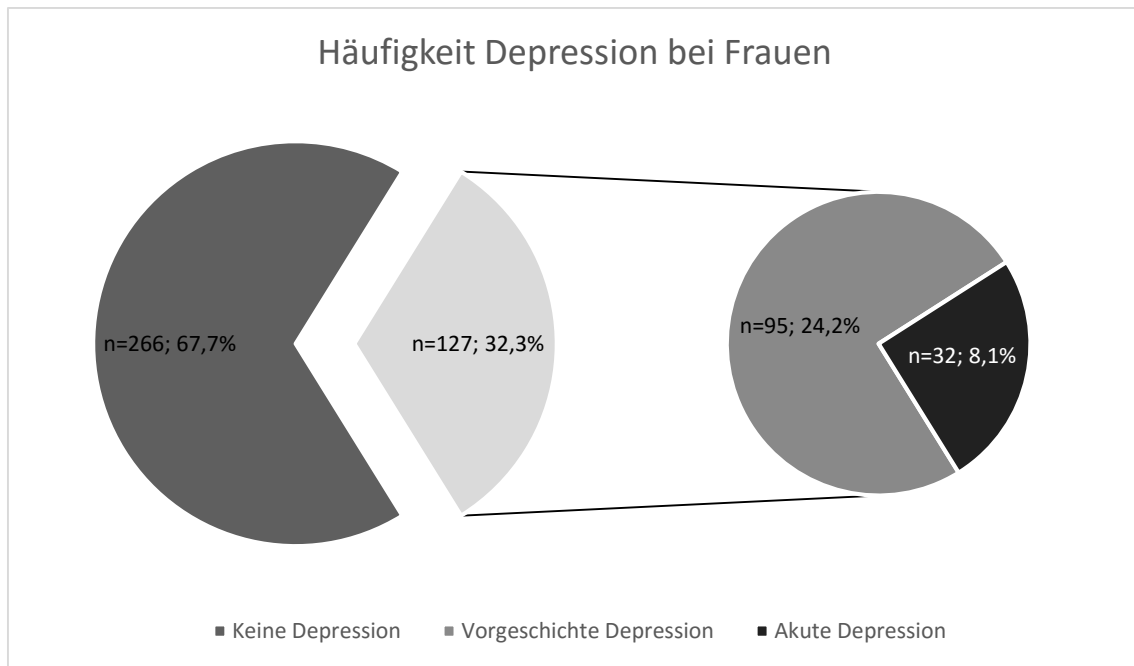


Abb. 12: Gruppenaufteilung Depression bei Frauen. *n=Anzahl.*

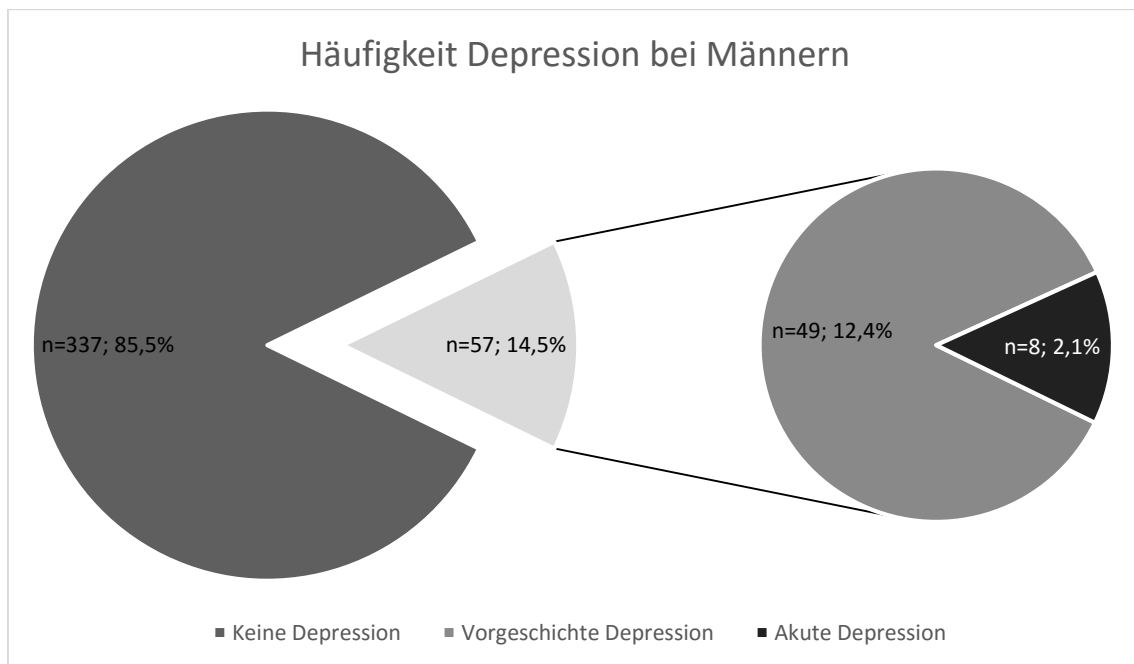


Abb. 13: Gruppenaufteilung Depression bei Männern. *n=Anzahl.*

3.7.2 Einfluss Depression auf HRV

Als erstes wurde untersucht, ob sich die Faktoren Diabetes, β -Blocker und Bildungsgruppen zwischen depressiven, inklusiv akut depressiven, und nicht-depressiven Probanden in ihrer Häufigkeit unterschieden. Im Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die drei Faktoren: Diabetes ($p=,638$), β -Blocker ($p=,633$) und Bildungsgruppen ($p=,481$).

In **Tab.10** sind die deskriptiven Werte der HRV-Maße aufgeführt, aufgeteilt nach den drei Depressionsgruppen.

Tab. 10: Deskriptive Statistik HRV-Maße. *N=Anzahl; Min=Minimum; Max=Maximum; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.*

		N	Min	Max	MW	SD
Keine Depression	BpM	603	40,00	95,00	65,48	9,20
	Log ₁₀ (VK)	603	-,05	1,44	,72	,22
	Log ₁₀ (RMSSD)	603	,73	2,40	1,48	,29
Depression in der Vorgeschichte	BpM	144	43,60	97,90	65,40	10,37
	Log ₁₀ (VK)	144	,00	1,35	,68	,21
	Log ₁₀ (RMSSD)	144	,76	2,21	1,43	,27
Akute Depression	BpM	40	48,80	101,30	69,04	11,62
	Log ₁₀ (VK)	40	-,10	1,23	,72	,28
	Log ₁₀ (RMSSD)	40	,60	2,07	1,46	,34

3.7.2.1 Vergleich der Gruppen: Keine Depression und Depression

Bei den ersten Berechnungen wurden die Probanden in Nicht-Depressive ($n=603$) und Depressive inklusive der akut Depressiven ($n=184$) aufgeteilt. Diese Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der BpM ($p=,487$; $F=,483$; mit Alter und Diabetes als Kovariate); jedoch hinsichtlich der anderen beiden HRV-Maße.

Bei den Depressiven zeigte der Log₁₀(VK) einen signifikant geringeren Mittelwert (nicht-depressiv=,72; depressiv=,68) im Vergleich zu Nicht-Depressiven ($p=,006$;

$F=7,479$; mit Alter, Diabetes und BpM als Kovariate) (**Abb.14**). Auch nach zusätzlicher Aufnahme der Kovariate Geschlecht (welche eine unterschiedliche Verteilung zwischen den Depressionsgruppen zeigte; s. Abschnitt 3.7.1) blieb der Unterschied signifikant ($p=,005$; $F=7,899$) (**Tab.11**).

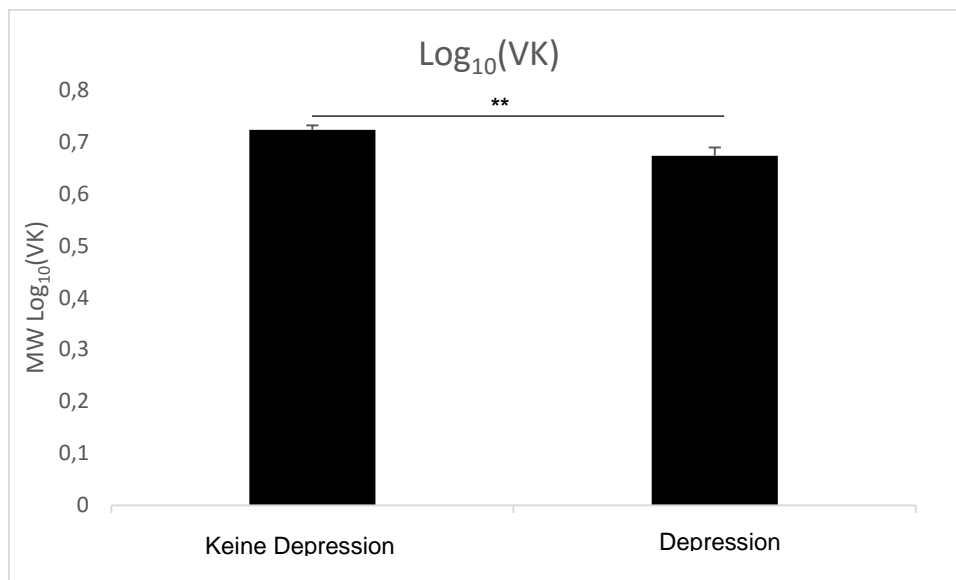


Abb. 14: Vergleich $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ Nicht-Depressive vs Depressive. Mittelwert korrigiert durch den Einfluss der Kovariaten Alter, Diabetes, BpM. MW=Mittelwert; **=Hoch signifikant.

Auch für das HRV-Maß $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$ durchgeführt zeigten Depressive einen signifikant verminderten Mittelwert im Vergleich zu den Nicht-Depressiven (nicht-depressiv=1,48; depressiv=1,44; $p=,036$; $F=4,412$; mit den Kovariaten: Alter, Diabetes und BpM) (**Abb.15**). Nach zusätzlicher Berücksichtigung des Geschlechts blieb der Effekt signifikant ($p=,024$; $F=5,125$) (**Tab.11**).

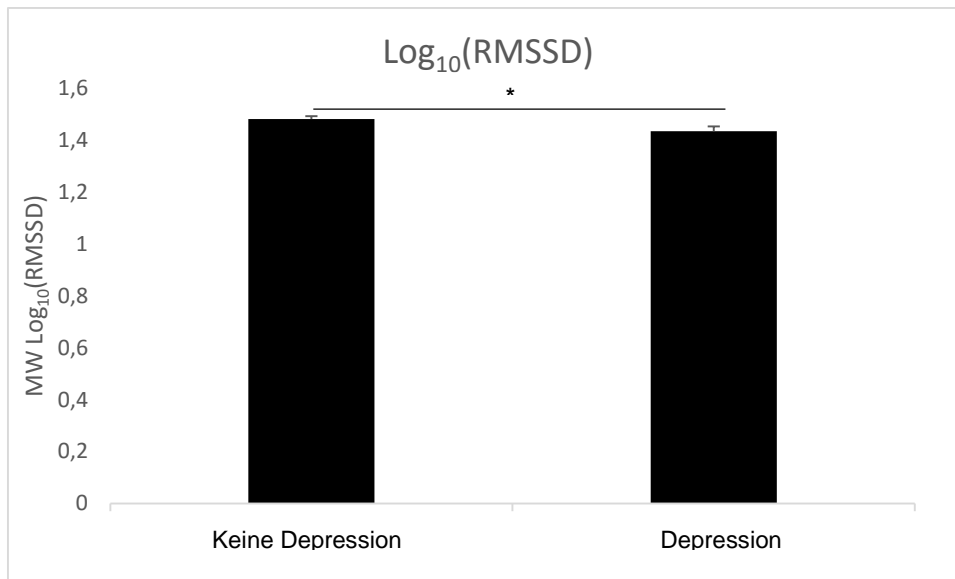


Abb. 15: Vergleich Log₁₀(RMSSD) Nicht-Depressive vs Depressive. Mittelwert korrigiert durch den Einfluss der Kovariaten Alter, Diabetes, BpM. MW=Mittelwert; *=Signifikant.

Tab. 11: Einfluss Nicht-Depressive/Depressive auf HRV. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; #=Kovariate Alter und Diabetes; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM; *=Signifikant; **=Hoch Signifikant.

Abhängige Variable	Zwischensubjektfaktor	MW	SD	F	df	p
BpM [#]	Nicht-depressiv	65,48	9,20	,483	1,783	,487
	depressiv	66,19	10,73			
Log ₁₀ (VK) ^{##}	Nicht-depressiv	,72	,22	7,479	1,782	,006**
	depressiv	,68	,22			
+ Kovariate Geschlecht				7,899	1,781	,005**
Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	Nicht-depressiv	1,48	,28	4,412	1,782	,036*
	depressiv	1,44	,29			
+ Kovariate Geschlecht				5,125	1,781	,024*

3.7.2.2 Vergleich der Gruppen: Keine Depression und Depression in der Vorgeschichte

Der Vergleich von Nicht-Depressiven (n=603) und den Probanden, die in ihrer Vorgeschichte eine Depression hatten, aber ohne akut Depressive (n=144), zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der BpM ($p=,787$; $F=,073$; mit Alter und Diabetes als Kovariate).

Personen mit einer Depression in der Vorgeschichte zeigten im Vergleich zu Nicht-Depressiven einen signifikant verminderten $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ Mittelwert (nicht-depressiv=,72; depressiv=,68; $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ ($p=,006$; $F=7,594$), mit Alter, Diabetes und BpM als Kovariate) (**Tab.12**).

Ähnlich wie der $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ verhielt sich auch der $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$, insofern, als dass die Gruppe der Depressiven einen verminderten $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$ Mittelwert (nicht-depressiv=1,48; depressiv=1,43) verglichen mit den Nicht-Depressiven zeigte ($p=,016$; $F=5,871$; mit Alter, Diabetes und BpM als Kovariate) (**Tab.12**).

Tab. 12: Einfluss Nicht-Depressive/Depression in der Vorgeschichte auf HRV. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; #=Kovariate Alter und Diabetes; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM; *=Signifikant; **=Hoch Signifikant.

Abhängige Variable	Zwischensubjektfaktor	MW	SD	F	df	p
BpM [#]	Nicht-depressiv	65,48	9,20	,073	1,743	,787
	depressiv	65,40	10,37			
$\text{Log}_{10}(\text{VK})^{##}$	Nicht-depressiv	,72	,22	7,594	1,742	,006**
	depressiv	,68	,21			
$\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})^{##}$	Nicht-depressiv	1,48	,28	5,871	1,742	,016*
	depressiv	1,43	,27			

3.7.2.3 Vergleich der Gruppen: Keine Depression und akute Depression

Als nächstes wurden die HRV-Gruppenunterschiede zwischen Personen ohne Depression (n=603) und Personen, die akut an einer Depression leiden (n=40), analysiert. Es gab hier keinen signifikanten Unterschied bezüglich der HRV-Maße ($\log_{10}(\text{VK})$ $p=,405$; $F=,694$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ $p=,992$; $F=,000$) mit Alter, Diabetes und BpM als Kovariate (**Tab.13**).

Tab. 13: Einfluss Nicht-Depressive/akut Depressive auf HRV. *MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; ###=Kovariate Alter, Diabetes und BpM.*

Abhängige Variable	Zwischensubjektfaktor	MW	SD	F	df	p
$\log_{10}(\text{VK})^{##}$	Nicht-depressiv	,72	,22	,694	1,638	,405
	Akut depressiv	,72	,28			
$\log_{10}(\text{RMSSD})^{##}$	Nicht-depressiv	1,48	,28	,000	1,638	,992
	Akut depressiv	1,46	,34			

3.7.2.4 Vergleich der Gruppen: Depression in der Vorgeschichte und akute Depression

Der letzte Gruppenvergleich erfolgte zwischen den Probanden, die in der Vorgeschichte eine Depression hatten (n=144) und den akut Depressiven (n=40). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen hinsichtlich der HRV-Maße ($\log_{10}(\text{VK})$ $p=,393$; $F=,734$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ $p=,151$; $F=2,083$) (**Tab.14**).

Tab. 14: Einfluss Depression in der Vorgeschichte/akut Depressive auf HRV. *MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM; V=Vorgeschichte.*

Abhängige Variable	Zwischensubjektfaktor	MW	SD	F	df	p
Log ₁₀ (VK) ^{##}	Depression V.	,68	,21	,734	1,179	,393
	Akut depressiv	,72	,28			
Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	Depression V.	1,43	,27	2,083	1,179	,151
	Akut depressiv	1,46	,34			

3.7.3 Einfluss von Antidepressiva auf die HRV

Über Fragebögen wurde ermittelt, ob die Probanden antidepressive Medikation einnehmen. Die Antidepressiva wurden in zwei Kategorien aufgeteilt: Trizyklika und andere Antidepressiva (SSRI, MAO-Hemmer, atypische Antidepressiva, usw.). Nach Zusammenfassung dieser Kategorien nahmen 1,7 % der Nicht-Depressiven, 36,1 % der Depressiven in der Vorgeschichte und 50 % der akut Depressiven Antidepressiva ein (**Tab.15**). Insgesamt fehlten die Angaben von sieben Probanden. Die Trizyklika wurden von 1,2 % der Nicht-Depressiven, 16 % der Depressiven in der Vorgeschichte und 5 % der akut Depressiven eingenommen. Die Subgruppe „Andere antidepressiven Medikamente“ wird von 0,5 % der Nicht-Depressiven, 25 % der Depressiven in der Vorgeschichte und 45 % der akut Depressiven eingenommen (**Tab.15**).

Tab. 15: Verteilung Einnahme Antidepressiva bei Depressiven in 3 Gruppen aufgeteilt. *n=Anzahl; FW=Fehlende Werte.*

	Anzahl	Antidepressiva allgemein		Trizyklika		Andere Antidepressiva	
Keine Depression	n=598 FW=5	n=10	1,7 %	n=7	1,2 %	n=3	0,5 %
Depression in Vorgeschichte	n=143 FW=1	n=52	36,1 %	n=23	16 %	n=36	25 %
Akute Depression	n=39 FW=1	n=20	50 %	n=2	5 %	n=18	45 %

Um die Gruppen zu vergrößern, wurden bei der weiteren statistischen Auswertung die Probanden, die in der Vorgeschichte eine Depression hatten, und die akut Depressiven in eine Kategorie zusammengefasst (**Tab.16, Abb.16** und **17**).

Tab. 16: Verteilung Einnahme Antidepressiva bei nicht-depressiven/depressiven Probanden. *n=Anzahl; FW=Fehlende Werte.*

	Anzahl	Antidepressiva allgemein		Trizyklika		Andere Antidepressiva	
Keine Depression	n=598 FW=5	n=10	1,7 %	n=7	1,2 %	n=3	0,5 %
Depression	n=182 FW=2	n=72	39,1 %	n=25	13,6 %	n=54	29,3 %

Die Depressiven, die keine Medikamente nehmen, waren in den Probandengruppen in allen drei Kategorien (Antidepressiva allgemein, Trizyklika, andere Antidepressiva) häufiger als Personen, die Medikamente einnahmen (**Abb.11** und **12**).

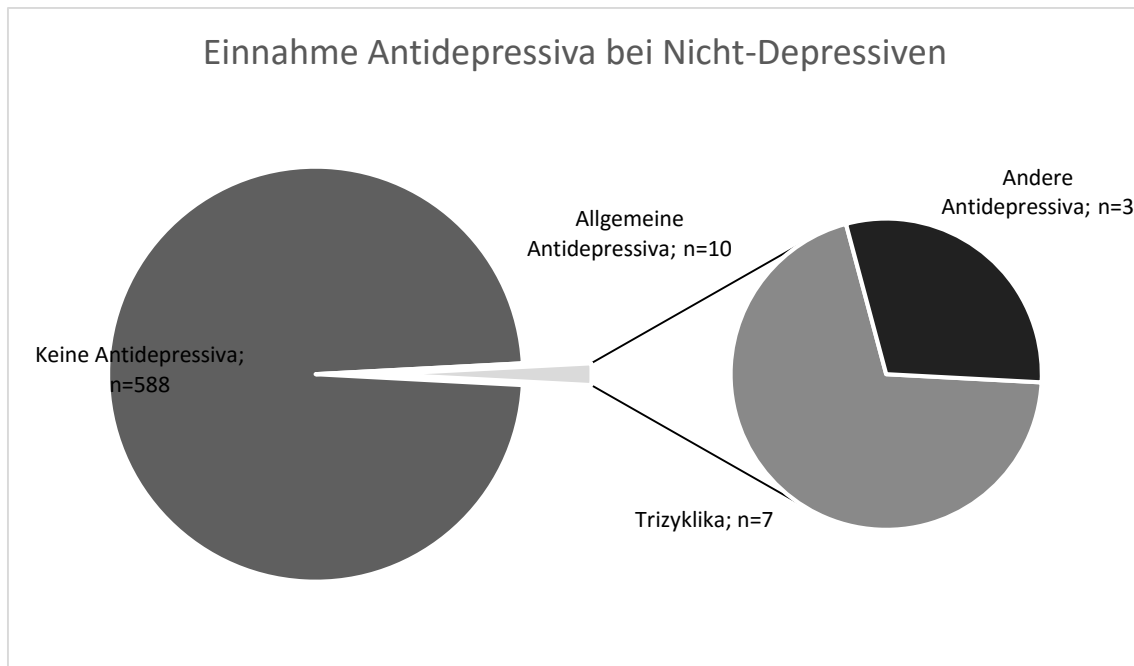


Abb. 16: Einnahme von Antidepressiva bei den Probanden ohne Depression. *n=Anzahl.*

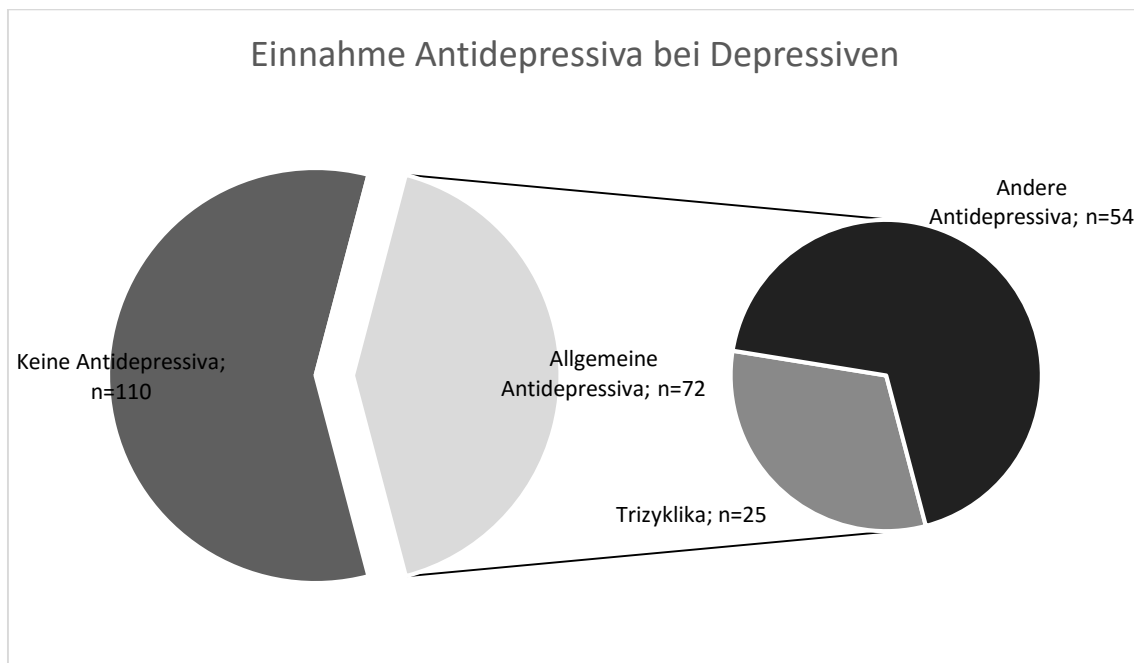


Abb. 17: Einnahme von Antidepressiva bei den Probanden mit Depression. *n=Anzahl.*

Nach der Kategorienaufteilung, wurde berechnet, ob die Medikamente einen Einfluss auf die HRV-Maße $\log_{10}(\text{VK})$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ hatten. Die Berechnungen wurden getrennt für nicht-depressive und depressive Probanden durchgeführt. Als Kovariate wurde Alter, Diabetes und BpM berücksichtigt.

Die Einnahme von Antidepressiva allgemein zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den $\log_{10}(\text{VK})$, weder bei depressiven ($p=,103$) noch bei nicht-depressiven Probanden ($p=,194$). Auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ wurde auch kein signifikanter Einfluss gefunden, weder bei depressiven ($p=,395$) noch bei nicht-depressiven ($p=,179$) Probanden (**Tab.17**). Wenn man nur die Einnahme von Trizyklika betrachtet, ergab sich auf den $\log_{10}(\text{VK})$ eine Tendenz bei den nicht-depressiven ($p=,074$), aber keinen signifikanten Effekt bei den depressiven Probanden ($p=,329$). Auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Tendenz bei Nicht-Depressiven ($p=,097$) und kein Effekt bei den Depressiven ($p=,353$) (**Tab.18**). Die Einnahme von anderen Antidepressiva als Trizyklika zeigte weder auf den $\log_{10}(\text{VK})$ (nicht-depressiv: $p=,714$; depressiv: $p=,287$) noch auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ (nicht -epressiv: $p=,924$; depressiv: $p=,713$) einen signifikanten Effekt (**Tab.19**).

Tab. 17: Einfluss Antidepressiva allgemein auf HRV. *Med=Medikamenteneinnahme; ZSF=Zwischensubjektfaktor; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM.*

Abhängige Variable	Subgruppe	Med (ZSF)	MW	SD	F	df	p
$\text{Log}_{10}(\text{VK})^{##}$	nicht-depressiv	nein	,72	,22	1,692	1,593	,194
		ja	,79	,29			
	depressiv	nein	,71	,19	2,680	1,177	,103
		ja	,65	,26			
$\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})^{##}$	nicht-depressiv	nein	1,48	,28	1,807	1,593	,179
		ja	1,64	,38			
	depressiv	nein	1,45	,28	,395	1,177	,359
		ja	1,42	,29			

Tab. 18: Einfluss Trizyklika auf HRV. *Med=Medikamenteneinnahme; ZSF=Zwischen-subjektfaktor; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM.*

Abhängige Variable	Subgruppe	Med (ZSF)	MW	SD	F	df	p
Log ₁₀ (VK) ^{##}	nicht-depressiv	nein	,72	,22	3,207	1,593	,074
		ja	,85	,25			
	depressiv	nein	,70	,22	,960	1,177	,329
		ja	,63	,22			
Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	nicht-depressiv	nein	1,48	,28	2,764	1,593	,097
		ja	1,67	,42			
	depressiv	nein	1,45	,28	,869	1,177	,353
		ja	1,37	,30			

Tab. 19: Einfluss andere Antidepressiva auf HRV. *Med=Medikamenteneinnahme; ZSF=Zwischensubjektfaktor; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; ##=Kovariate Alter, Diabetes und BpM.*

Abhängige Variable	Subgruppe	Med (ZSF)	MW	SD	F	df	p
Log ₁₀ (VK) ^{##}	nicht-depressiv	nein	,72	,22	,135	1,593	,714
		ja	,65	,39			
	depressiv	nein	,70	,20	1,142	1,177	,287
		ja	,66	,26			
Log ₁₀ (RMSSD) ^{##}	nicht-depressiv	nein	1,48	,28	,009	1,593	,924
		ja	1,55	,36			
	depressiv	nein	1,44	,29	,136	1,177	,713
		ja	1,45	,28			

3.8 Interaktion Geschlecht und Depression auf die HRV

Abschnitt **3.7.1 zeigt** die Häufigkeit der Depressiven und Nicht-Depressiven, aufgeteilt nach dem Geschlecht. Da sich die Geschlechter in ihrer Häufigkeit unterscheiden - es leiden mehr Frauen an einer Depression als Männer – wurde geschaut, ob es Interaktionen gibt zwischen dem Geschlecht und der Depression auf die HRV-Maße. Wie im Abschnitt **3.3** beschrieben, gab es keinen Geschlechtseinfluss auf die HRV-Maße.

3.8.1 Depression und Geschlechtsinteraktion auf die HRV

Um mögliche differentielle Effekte von Geschlecht und Depression auf die HRV-Maße zu untersuchen, wurde eine Interaktionsanalyse zwischen Geschlecht und Depression mittels Univariater Kovarianzanalyse berechnet. Auf den $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (**Abb.18**), sowohl nur mit den Zwischensubjektfaktoren Geschlecht und Depression ($p=,037$; $F=4,352$), als auch unter Berücksichtigung von Alter, Diabetes, BpM und Einnahme von Antidepressiva als Kovariate ($p=,045$; $F=4,025$) (**Tab.20**).

Tab. 20: Interaktionseffekt Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{VK})$. F =Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df =Freiheitsgrade; p =p-Wert; *=Signifikant.

	Kovariate	F	df	p
$\text{Log}_{10}(\text{VK})$		4,352	1,783	,037*
	Alter	4,722	1,782	,030*
	Alter, Diabetes, BpM,	4,850	1,780	,028*
	Alter Diabetes, BpM, Antidepressiva,	4,025	1,772	,045*

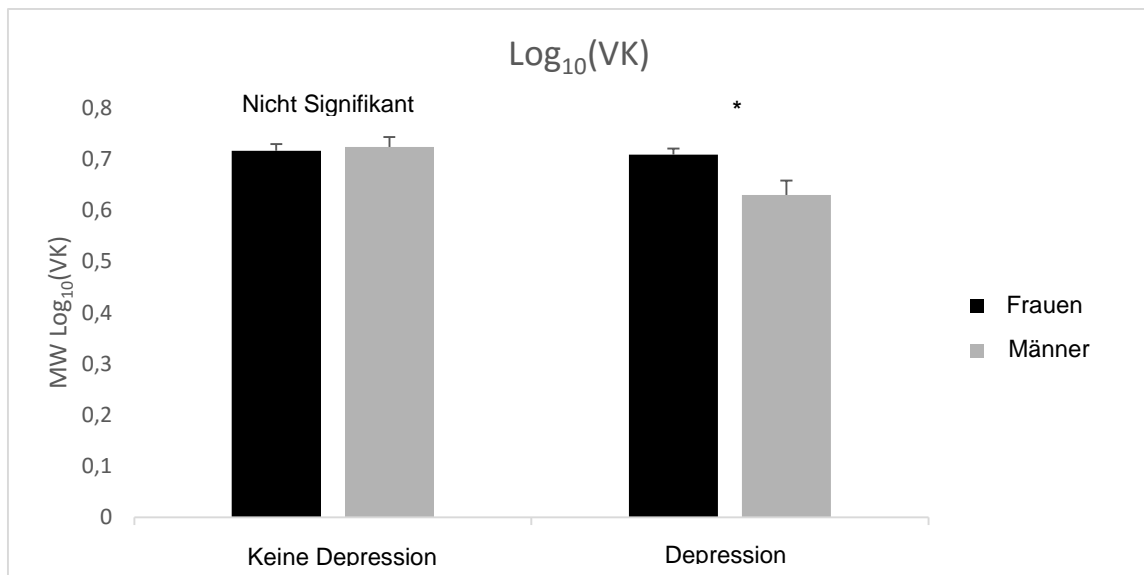


Abb. 18: Interaktion Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{VK})$. Signifikant bei Depression. Mittelwerte wurden korrigiert um den Einfluss der Kovariate Alter, Diabetes und BpM. MW=Mittelwert; *=Signifikant (Tab.22).

Auf den $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$ zeigten sich auch signifikante Effekte ($p=,030$; $F=4,719$; ohne Kovariaten) der Interaktion von Geschlecht und Depression (**Abb.19**). Nach Aufnahme der Kovariaten Alter, Diabetes, BpM und der Einnahme von Antidepressiva zeigte sich keine signifikante Interaktion, bzw. nur eine statistische Tendenz ($p=,052$; $F=3,781$) (**Tab.21**). Der Effekt verlor seine Signifikanz und behielt nur eine Tendenz.

Tab. 21: Interaktionseffekt Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$. F =Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df =Freiheitsgrade; p =p-Wert; *=Signifikant.

	Kovariate	F	df	p
$\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$		4,719	1,783	,030*
	Alter	4,900	1,782	,027*
	Alter, Diabetes, BpM	4,450	1,780	,035*
	Alter Diabetes, BpM, Antidepressiva	3,781	1,772	,052

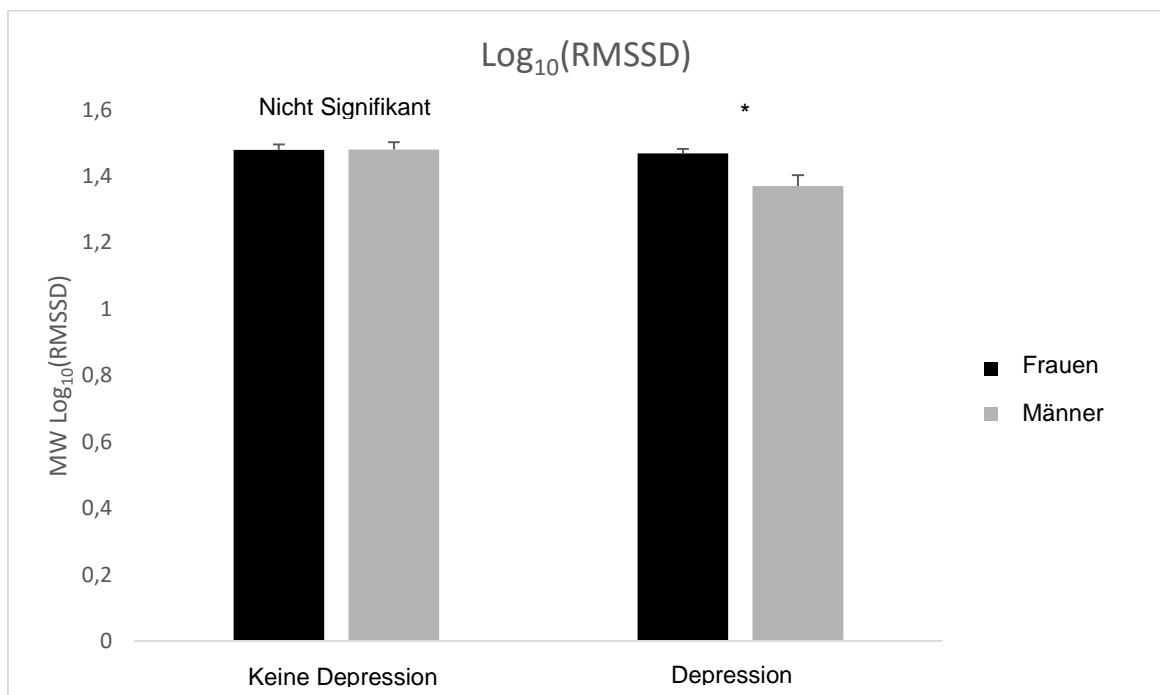


Abb. 19: Interaktion Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$. Signifikant bei Depression. Mittelwerte wurden korrigiert um den Einfluss der Kovariate Alter, Diabetes und BpM. MW=Mittelwert; *=Signifikant (**Tab.22**).

Beim Vergleich von Frauen und Männern bezüglich der HRV-Maße ist bei den Depressiven numerisch eine geringere Herzratenvariabilität als bei den Nicht-Depressiven festzustellen. Eine Interaktionsanalyse zeigte, dass die Zwischen-subjektfaktoren Geschlecht und Depressionsgruppe eine signifikante Interaktion auf die HRV-Maße zeigten. Post-Hoc Analysen ergaben, dass nur die depressiven Männer einen signifikant geringeren Mittelwert der HRV-Maße im Vergleich zu männlichen Nicht-Depressiven Personen zeigten (**Abb.18** und **19**; **Tab.22**).

Bei den Nicht-depressiven Probanden gibt es keinen signifikanten Effekt, weder auf den $\log_{10}(\text{VK})$ ($p=,656$) noch auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ ($p=,938$). Die depressiven Probanden, akut depressive und diejenigen, die in ihrer Vorgeschichte eine Depression hatten, zeigten einen signifikanten Effekt sowohl auf den $\log_{10}(\text{VK})$ ($p=,023$) als auch auf den $\log_{10}(\text{RMSSD})$ ($p=,016$). Als Kovariate wurden Alter, Diabetes und BpM berücksichtigt (**Tab.22**).

Tab. 22: Einfluss Geschlecht bei Depressiven und Nicht-Depressiven auf die HRV, aufgeteilt nach Männern und Frauen. *MW=Mittelwert; ZSF=Zwischensubjektfaktor; Fr=Frauen; M=Männer; F=Quotient aus zwei Varianzschätzungen; df=Freiheitsgrade; p=p-Wert; #=die Mittelwertdifferenz ist auf der Stufe ,05 signifikant; *=Signifikant.*

Abhängige Variable	Sub-gruppe	MW (ZSF)	MW-Differenz (Fr - M)	F	df	p
$\log_{10}(\text{VK})$	nicht depressiv	Fr ,716	-,008	,199	1,598	,656
		M ,724				
	depressiv	Fr ,709	,078[#]	5,270	1,179	,023[*]
		M ,630				
$\log_{10}(\text{RMSSD})$	nicht depressiv	Fr 1,479	-,002	,006	1,598	,938
		M 1,480				
	depressiv	Fr 1,468	,098[#]	5,931	1,179	,016[*]
		M 1,370				

3.8.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Depressiven und Nicht-Depressiven.

Mögliche konfundierende Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Medikamenteneinnahme wurden im Anschluss an die Interaktionsanalysen untersucht. Da das Geschlecht nur bei den Depressiven, akut oder in der Vorgeschichte, einen Effekt auf die HRV gezeigt hat, wurden die Analysen getrennt für Depressive und Nicht-Depressive durchgeführt. Die Kreuztabellen wurden mittels den Pearson-Chi-Quadrat Test analysiert.

Bezüglich antidepressiver Medikation ergab sich kein Geschlechtsunterschied, weder für allgemeine Einnahme von Antidepressiva, für Trizyklika oder für andere Antidepressiva. β -Blocker zeigten einen signifikanten Effekt nur bei den nicht-depressiven Probanden (**Tab.23** und **Abb.20**) hinsichtlich vermehrter Einnahme bei Frauen.

Tab. 23: Geschlechtsunterschiede in der Medikamenteneinnahme. *Medi=Medikament; n=Anzahl; Fr=Frauen; M=Männer; **=Hoch Signifikant.*

Abhängige Variable	Subgruppe	Zwischensubjektfaktor		Pearson-Chi-Quadrat Signifikanz
		Keine Medi n=	Medi n=	
Antidepressiva Allgemein	nicht depressiv	Fr = 258	Fr = 7	,099
		M = 330	M = 3	
	depressiv	Fr = 77	Fr = 49	,781
		M = 33	M = 23	
Trizyklika	nicht depressiv	Fr = 260	Fr = 5	,146
		M = 331	M = 2	
	depressiv	Fr = 108	Fr = 18	,747
		M = 49	M = 7	
Andere Antidepressiva	nicht depressiv	Fr = 263	Fr = 2	,435
		M = 332	M = 1	
	depressiv	Fr = 90	Fr = 36	,626
		M = 38	M = 18	
β-Blocker	nicht depressiv	Fr = 222	Fr = 43	,002**
		M = 305	M = 27	
	depressiv	Fr = 112	Fr = 14	,657
		M = 51	M = 5	

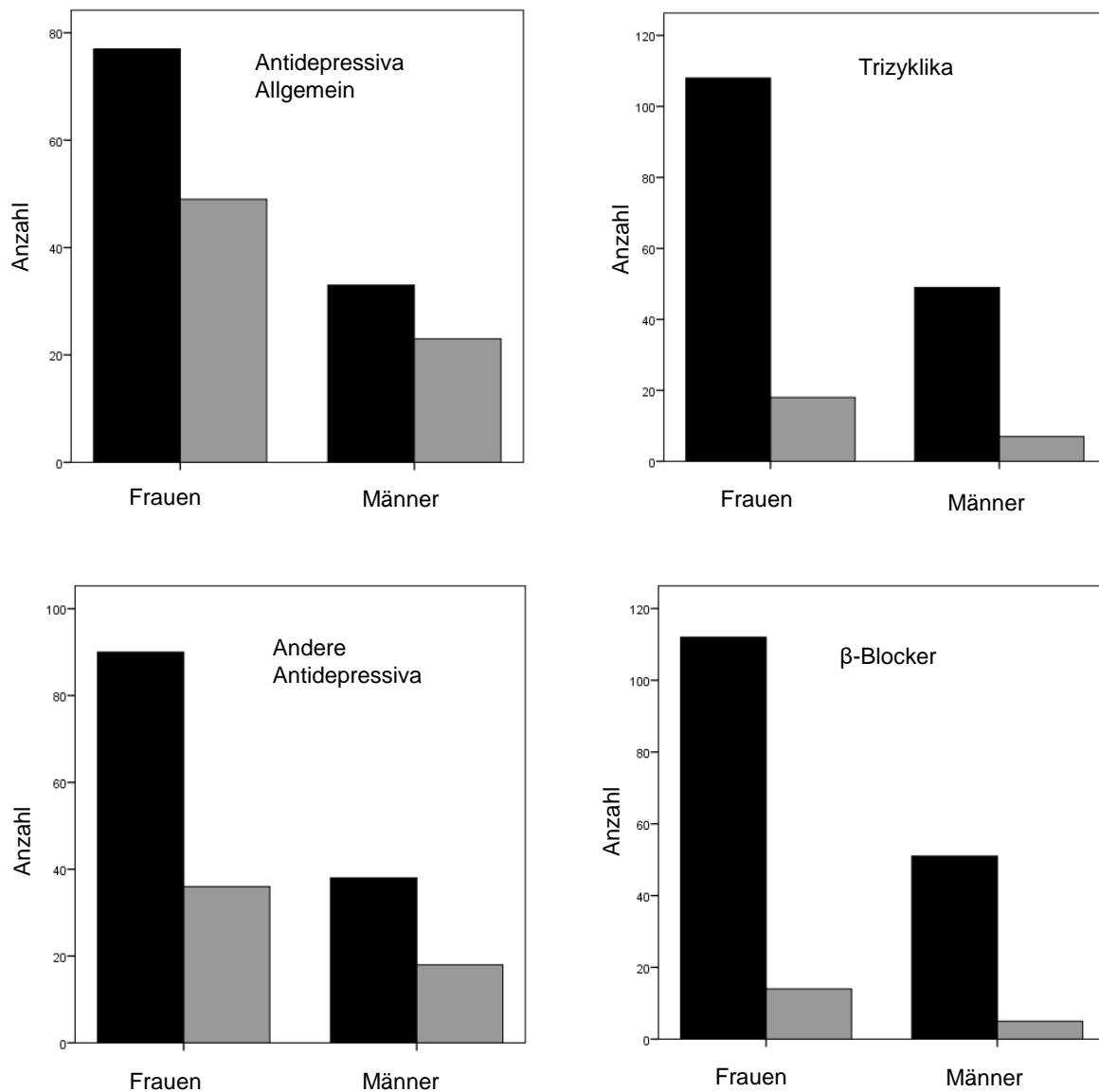


Abb. 20: Einnahme von Allgemeine Antidepressiva, Trizyklika, andere Antidepressiva und β -Blocker bei Depression. *Schwarz=keine Medikamenteneinnahme; Grau=Medikamenteneinnahme.*

Auch für den VBI und die vaskulären Einzelfaktoren, die bei den früheren Analysen einen signifikanten Effekt oder eine Tendenz auf die HRV-Maße gezeigt haben (Diabetes mellitus, Pack Years und Hypertonie) zeigte sich kein Geschlechterunterschied zwischen den depressiven Probanden. Nur die Pack Years zeigten einen signifikanten Effekt bei den nicht-depressiven Probanden (**Tab.24** und **Abb.21**), da die Männer signifikant häufiger starke Raucher waren als die Frauen.

Tab. 24: Geschlechtsunterschiede in VBI, Diabetes, Pack Years und Hypertonie.
*VBI=Vaskulärer Belastungsindex; BF=Anzahl Belastungsfaktoren bei VBI; n=Anzahl; Fr=Frauen; M=Männer; **=Hoch Signifikant.*

Abhängige Variable		Subgruppe	Zwischensubjektfaktor		Pearson-Chi-Quadrat Signifikanz
			Ohne n=	Mit n=	
			BF = 1	BF ≥ 2	
VBI	nicht depressiv	Fr = 125	Fr = 99	Fr = 32	,152
		M = 161	M = 105	M = 56	
	depressiv	Fr = 54	Fr = 45	Fr = 25	,685
		M = 24	M = 16	M = 13	
Diabetes	nicht depressiv	Fr = 245	Fr = 21		,295
		M = 302	M = 35		
	depressiv	Fr = 118	Fr = 9		,430
		M = 51	M = 6		
Pack Years	nicht depressiv	Fr = 241	Fr = 19		,000**
		M = 266	M = 57		
	depressiv	Fr = 103	Fr = 22		,434
		M = 41	M = 12		
Hypertonie	nicht depressiv	Fr = 162	Fr = 104		,207
		M = 222	M = 115		
	depressiv	Fr = 76	Fr = 51		,841
		M = 35	M = 22		

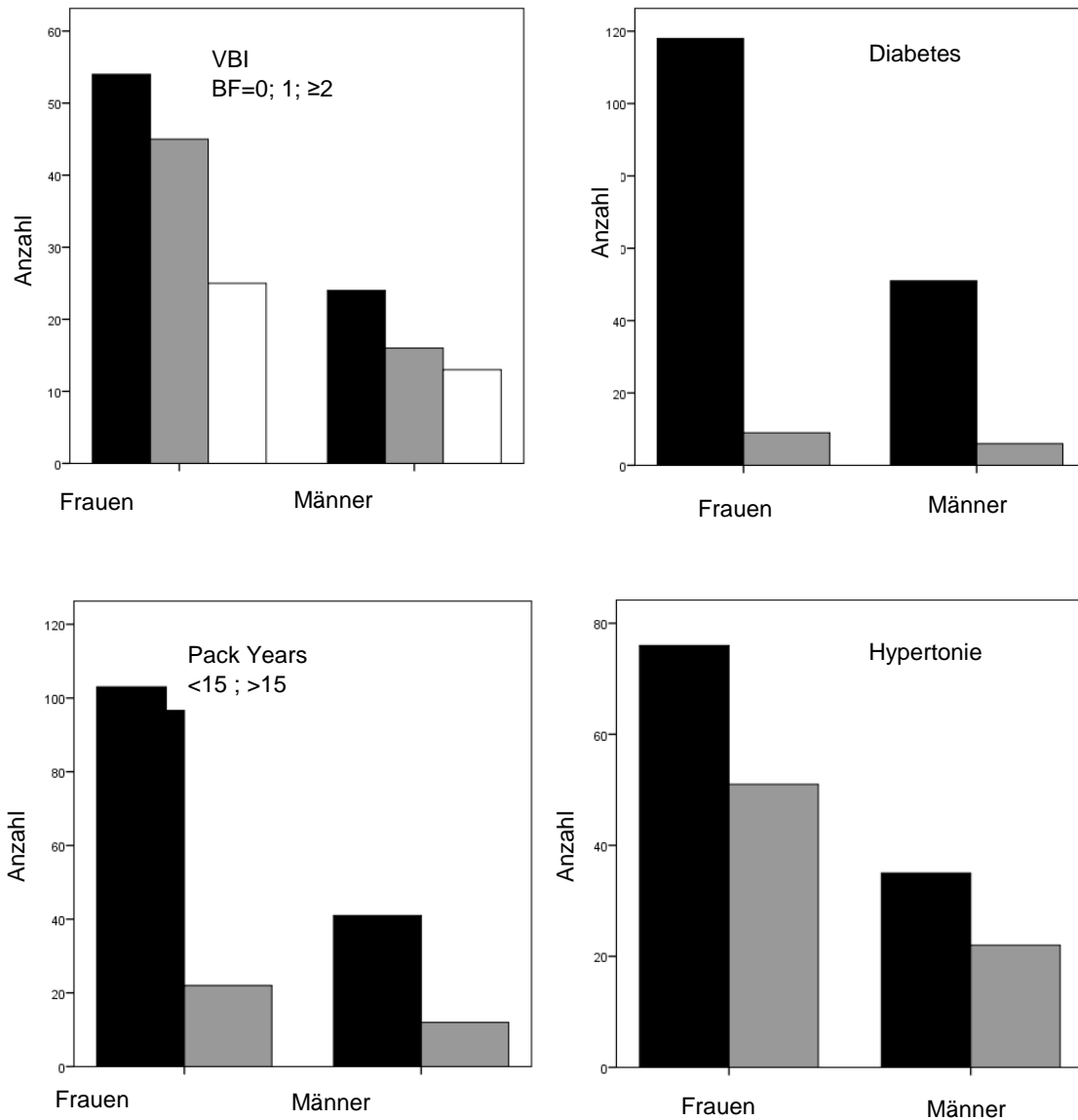


Abb. 21: Geschlechtsunterschiede bei Depressiven bezüglich VBI, Diabetes, Pack Years, Hypertonie. VBI: Schwarz=0 Belastungsfaktoren, Grau=1 Belastungsfaktor; Weiss=2 und mehr Belastungsfaktoren. Diabetes: Schwarz=Kein Diabetes; Grau=Diabetes; Pack Years: Schwarz= <15; Grau= >15; Hypertonie: Schwarz=Keine Hypertonie; Grau=Hypertonie. VBI=Vaskulärer Belastungsindex; BF=Belastungsfaktoren.

4 Diskussion

Es ist bekannt, dass Depressionen nicht nur eine psychische Erkrankung darstellen, sondern dass sie auch körperliche Auswirkungen haben können. Die Herzratenvariabilität ist ein Faktor, der bei depressive Personen häufig verändert ist [8] und, u.a. bei gemeinsamem Auftreten mit Herzerkrankungen, das Mortalitätsrisiko erhöhen kann [10, 11]. Da die Depression einen Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen darstellt, könnte eine veränderte HRV bei älteren Personen nicht nur eine Depression, sondern auch neurodegenerative Prozesse anzeigen.

In dieser Arbeit wurde eine sehr spezifische Probandengruppe analysiert: über 50 Jahre alt, ohne Herzfunktionseinschränkungen und ohne, bzw. mit einem oder mehreren TREND-Risikofaktoren (REM-Schlafstörung, Hyposmie, Depression). Es war festzustellen, dass Alter und Diabetes unabhängig von der Depression einen signifikanten Effekt auf die HRV haben, das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die HRV. Die depressiven Probanden zeigten eine signifikant verminderte HRV im Gegensatz zu den nicht-depressiven Probanden, ein Unterschied zwischen akut Depressiven und diejenigen, die eine Depression in der Vorgeschichte hatten, hat sich nicht auf die HRV ausgewirkt. Die Einnahme von antidepressiven Medikamenten zeigte keinen Effekt auf die HRV.

Es zeigte sich aber ein signifikanter Unterschied zwischen depressiven Frauen und depressiven Männern. Dies könnte einen wichtigen Punkt darstellen für die zukünftige Einschätzung des Mortalitätsrisikos beim Vorliegen einer Depression, sowie für unterschiedliche Präventionsmaßnahmen, je nachdem, ob die betroffene Person weiblich oder männlich ist. Die genauen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden im Nachfolgenden diskutiert. Zu beachten ist, dass in dieser Arbeit für die Messung der HRV folgende Maße verwendet wurden: VK (Variationskoeffizient) und RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences). In der Literatur wird v.a. der RMSSD verwendet und nur selten der VK. Da diese beiden Werte hoch miteinander korreliert sind und sich bei beiden Parametern ähnliche Effekte ergeben haben, werden in der Diskussion auch Studien berücksichtigt, die nur den RMSSD untersuchten.

4.1 Einfluss demographischer, vaskulärer Belastungs- und medikamentöser Faktoren auf die Herzratenvariabilität

Da Herzfunktionseinschränkungen alleine schon ein Risiko sind für eine veränderte HRV, wurden bei allen Analysen nur Probanden berücksichtigt, die keine Einschränkung der Herzfunktion aufwiesen. Malik et al. beschreiben eine verminderte HRV bei verschiedenen kardiologischen und nicht kardiologischen Krankheitsbildern: Myokardinfarkt, KHK, diabetische Neuropathie, Herztransplantation, myokardiale Dysfunktionen, Tetraplegien [74]. Um eventuelle konfundierende Effekte zu vermeiden, die durch eine Herzerkrankung hervorgerufen werden, wurden die Probanden ausgeschlossen, die an mindestens einer der folgenden Erkrankungen litten: Arteriosklerose, Herzrhythmusstörungen, KHK, Herzschrittmacher, Defibrillator, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, weitere Herzerkrankungen. Zu beachten ist außerdem, dass die analysierte Probandengruppe zwischen 50 und 84 Jahre alt war, mit einem Mittelwert bei 64,5 Jahren.

Das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf die HRV, je älter eine Person ist, desto schlechter kann ihr Herz auf die Reize der Umwelt reagieren. Diese Befunde spiegeln sich in der bisherigen Literatur wieder. Umetani et al. zeigte, dass beide Geschlechter im Alter eine verminderte HRV im Vergleich zu Personen im frühen Erwachsenenalter haben [82]. Dieses Erkenntnis wurde 2004 von Antelmi et al. bestätigt: In ihrer Publikation zeigte sich ein progressiver Abfall der HRV mit zunehmendem Alter sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Probanden [83]. Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die HRV. In der Literatur gibt es verschiedene Erkenntnisse zu dem Thema. Stein et al. beschreibt einen signifikanten Geschlechtsunterschied bei jungen gesunden Probanden, Männer zeigten eine signifikant höhere HRV als Frauen im gleichen Alter. Im Altersprozess zeigte sich aber keine Verminderung der HRV bei den Frauen, sondern nur bei den Männern, die dann keinen großen Unterschied zu den Frauen mehr zeigten [81]. Umetani et al. beschreiben auch einen Unterschied zwischen Männern und Frauen in den jungen Erwachsenenjahren, der sich im Alter verringert. Hier zeigen aber sowohl Männer als auch Frauen eine stetige Abnahme der

HRV, auch wenn bei den Frauen dies ein bisschen schwächer ausgeprägt ist [82]. Antelmi et al. dagegen beschreiben eine höhere HRV bei Frauen als bei Männern in allen Lebensabschnitten [83]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über einen Alterseinfluss auf die HRV decken sich also zum Teil mit bestehenden Befunden.

Für die meisten vaskulären Belastungsfaktoren gibt es in der Literatur eine zwiespältige Meinung über deren Einfluss auf die HRV. Der Diabetes mellitus zeigte wie erwartet einen hoch signifikanten Effekt, dies wird auch in der Literatur beschrieben: Man geht davon aus, dass die diabetische Neuropathie der Hauptverursacher der veränderten HRV ist [85]. Durch Diabetes werden nicht nur die motorischen und sensiblen Nervenfasern in der Peripherie des Körpers, sondern auch die vegetativen Nervenfasern zerstört, die u.a. das Herz versorgen [85]. Die Signifikanz des Diabetes blieb bestehen auch mit weiteren Faktoren als Kovariate (Hypertonie und Pack Years). In dieser Arbeit wurde nur berücksichtigt, ob jemand zum Zeitpunkt der Untersuchung an Diabetes mellitus erkrankt war oder nicht, ohne weitere Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2. In der Literatur zeigen beide Formen des Diabetes mellitus einen Einfluss auf die HRV. Diabetiker haben in jeder Altersgruppe eine niedrigere HRV im Vergleich zu Nichtdiabetikern [100]. Die autonome kardiovaskuläre Neuropathie (eine Form der diabetischen Neuropathie) führt zu einer verminderten HRV, die wiederum das Mortalitätsrisiko für Diabetiker erhöht [85]. Jaiswal et al. beschreiben, dass einer der Hauptfaktoren der kardialen autonomen Neuropathie die Hyperglykämie ist: Diabetiker mit einem HbA_{1c} Wert unter 7,5 % zeigten keinen signifikanten Unterschied in der HRV im Vergleich zu den untersuchten gesunden Kontrollen, dagegen fand sich eine signifikant schlechtere HRV bei den Diabetikern mit einem HbA_{1c} Wert $\geq 7,5$ % [101]. Die autonome kardiovaskuläre Neuropathie zeigt nicht nur ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, sondern auch eine höhere Rate an diabetes-assoziierten Komplikationen. Die genauen pathologischen Mechanismen sind noch unklar, es konnte aber bisher gezeigt werden, dass eine intensive Blutzuckerbehandlung eine Veränderung der HRV zum Teil verhindern kann [102]. Durch regelmäßige Kontrollen und die richtige Behandlung könnte das erhöhte Mortalitätsrisiko bei der diabetischen Neuropathie eingeschränkt werden, was zu

einer besseren Lebensqualität des Patienten führen würde. Dies ist vor allem wichtig, wenn eine Person mehrere Krankheitsmerkmale aufweist, die mit einer reduzierten HRV einhergehen können. Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde spiegeln die Ergebnisse der bisherigen Literatur wieder, die einen signifikanten Effekt des Diabetes auf die HRV zeigen.

Die Hypertonie zeigte einen signifikanten Effekt ($\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$) bzw. eine Tendenz ($\text{Log}_{10}(\text{VK})$) auf die HRV. Diese Effekte verschwanden beim Einsetzen des Diabetes mellitus als Kovariate. Ähnlich verhielten sich die Pack Years: Sie zeigten eine Tendenz auf den $\text{Log}_{10}(\text{VK})$, aber beim Mitberücksichtigen des Diabetes als Kovariate verschwand der Effekt auch hier. Deswegen kann angenommen werden, dass die Angabe der Lebenszeit Hypertonie keinen Effekt unabhängig von Diabetes zeigt, sondern der Diabetes maßgeblich den Effekt einer gesenkten HRV vermittelt. Diese Ergebnisse spiegeln nicht die Literaturergebnisse wieder: Es hat sich gezeigt, dass Hypertoniker eine schlechtere kardio-vagale Funktion haben im Vergleich zu normotonen Personen [79]. Es wird des Weiteren in der Literatur beschrieben, dass gesunde Personen mit einer verminderten HRV ein höheres Risiko haben, an einem Bluthochdruck zu erkranken als diejenigen mit einer höheren HRV. Dies wurde sowohl für beide Geschlechter [103], als auch nur bei Männern beobachtet [79]. Weiter wurde beschrieben, dass das Vorliegen sowohl einer Hypertonie als auch eines Diabetes mellitus die HRV stärker vermindert und eine schlechtere Prognose für den Patienten darstellt [104]. Zur Hypertonie ist noch hinzuzufügen, dass nicht die Schwere berücksichtigt wurde, sondern nur, ob ein Arzt diese jemals diagnostiziert hat. Man könnte weiter analysieren, ob die eine besonders schwere Hypertonie alleine oder in Kombination mit bestimmten antihypertensiven Medikamenten einen Effekt auf die HRV zeigt. Weiter muss bedacht werden, dass die untersuchten Probanden alle, abgesehen von der Hypertonie, keine Herzerkrankungen hatten. Raucher zeigen in der Literatur ebenfalls eine verminderte HRV [80]. Auch beim Vorliegen einer Depression, die schon alleine zu einer verminderten HRV führt, zeigen depressive Raucher eine niedrigere HRV als depressive Nichtraucher [91]. Dietrich et al. beschreiben einen akuten Effekt des Rauchens auf die HRV. Die verminderte HRV

konnte nur bei aktuellen Rauchern gemessen werden, Nichtraucher und ehemalige Raucher zeigten keinen Unterschied [105]. Munjal et al. zeigten diesbezüglich, dass sich die HRV innerhalb kürzester Zeit wieder erhöht, wenn Personen aufhören bzw. weniger rauchen [106]. Dieser Befund könnte erklären, warum sich bei der in dieser Studie analysierten Probandengruppe kein eindeutiger Effekt auf die HRV zeigen ließ: Es wurde nämlich nur anhand der Pack Years berechnet ($PY > 15$) ob es einen Effekt gibt, ohne zu differenzieren, ob es sich um aktuelle oder ehemalige Raucher handelte. Der BMI zeigte keinen Effekt. Auch in der Literatur ist ein Effekt auf die HRV durch den BMI bei Erwachsenen nicht bewiesen. Man geht davon aus, dass es bei Übergewichtigen einen Einfluss auf die HRV gibt, der aber vom viszeralen Fett (erhöhten Taillenumfang) und nicht vom gesamten subkutanen Fett im Körper gegeben ist [84]. Diese Faktoren könnten erklären, warum in der vorliegenden Arbeit die vaskulären Belastungsfaktoren, außer dem Diabetes, keine Effekte auf die HRV zeigten.

Es hat sich gezeigt, dass der Haupteffekt der vaskulären Belastungsfaktoren vom Diabetes mellitus getragen wird. Es ist natürlich zu berücksichtigen, dass die vaskulären Belastungsfaktoren miteinander verbunden sind: Diabetiker sind oft übergewichtig, adipöse Personen leiden des Öfteren an Bluthochdruck, haben eine ungesündere Ernährung und Rauchen häufig. Dies trifft natürlich nicht auf jeden Diabetiker/Adipösen zu, könnte aber erklären, warum nur der Diabetes einen hoch signifikanten Effekt aufweist.

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass β -Blocker einen Effekt auf die Herzfrequenz haben und diese verändern. Bei der Probandengruppe zeigte sich wie erwartet ein hochsignifikanter Effekt auf die Herzfrequenz, auch mit Berücksichtigung des Diabetes. Es gab außerdem einen signifikanten Effekt auf die HRV-Maße, doch nach Aufnahme von Diabetes und Hypertonie als Kovariaten erreichte der unabhängige Effekt der β -Blocker auf die HRV nicht mehr das definierte Signifikanzniveau. Aubert et al. zeigten, dass bei einer langfristigen Einnahme von β -Blockern sich die HRV-Parameter nicht von denen bei Personen, die keine Medikamente einnehmen, unterscheiden [107]. Dies könnte die Ergebnisse dieser Arbeit zum Teil erklären, da man nur die Einnahme der Medikamente berücksichtigt hat und nicht die Dauer und Menge der Einnahme.

Es wurde in manchen Studien gezeigt, dass auch die Bildung einen Einfluss auf das Herz bzw. insgesamt auf die Gesundheit der einzelnen Personen hat. Man geht davon aus, dass bei einem niedrigen Bildungsstatus mehrere Faktoren zur Gesundheit beitragen: Ein niedriger sozioökonomischer Status, schlechtere Wohnverhältnisse, erhöhte Arbeitslosigkeit, weniger Interesse, einen Arzt aufzusuchen, meistens auch aus Geldmangel [108]. Bei der analysierten Probandengruppe zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Herzfrequenz, nicht aber auf die HRV. Man hätte sich vorstellen können, dass die Probanden mit einem höheren Bildungsstand eventuell körperlich aktiver sind bzw. eher präventiv zum Arzt gehen und so eine höhere HRV haben. Es ist aber zu berücksichtigen, dass sich die Gruppengröße zwischen diejenigen, die nur eine Schulbildung haben und denen, die eine Weiterbildung haben bzw. Akademiker sind, sehr stark variieren, und deswegen die Statistik eventuell nicht so sehr aussagekräftig ist.

4.2 Unterschied zwischen depressiven und nicht-depressiven Probanden in der Herzratenvariabilität

Es hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass Depressive eine verminderte Herzratenvariabilität haben, was mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [8, 9, 11, 64, 76]. Depressionen gehen, wie auch Herzerkrankungen, mit einer gestörten vagalen Funktion einher. Als pathologischer Mechanismus werden eine verringerte parasympathische und eine daraus resultierende höhere sympathische Aktivität beschrieben [90]. Dass Frauen vermehrt an einer Depression leiden [18], zeigte sich auch in der untersuchten Probandengruppe (32,3 % der Frauen vs. 14,5 % der Männer). Die depressiven und nicht-depressiven Probanden zeigten keinen Unterschied hinsichtlich Diabetes, β -Blocker und Bildungsgruppen. In der Literatur wird ein erhöhtes gemeinsames Auftreten von Depression und Diabetes beschrieben. Andreaskulis et al. zeigten in ihrer Analyse mehrerer Studien, dass eine Depression nicht nur oft komorbid mit einem Diabetes mellitus auftritt, sondern dass sie auch persistierend bzw. wiederkehrend ist [47]. Hasan et al. beschreiben anhand 16 untersuchten longitudinalen Studien,

dass ein Diabetes das Risiko zur Entwicklung einer Depression deutlich erhöht [61]. Diese erhöhte Prävalenz von Diabetes beim Vorliegen einer Depression konnte in der analysierten Probandengruppe nicht festgestellt werden, was evtl. darauf zurückzuführen ist, dass es sich um ein insgesamt gesundes und gebildetes (38 % Akademiker) Kollektiv handelte. Manche Studien zeigten, dass der Bildungsstatus bzw. der Beruf ein Risikofaktor für das Entwickeln einer Depression sein kann. Lorant et al. vertreten in ihrer Meta-Analyse, dass ein niedriger sozioökonomischer Status, bei dem u.a. Bildung, Beruf und Einkommen mit einfließen, das Risiko einer Depression erhöht [109]. Wie in 4.1 beschrieben, ist zu berücksichtigen, dass die Gruppengrößen der hier vorhandenen Bildungsgruppen sehr unterschiedlich sind, da der höhere sozioökonomische Status sehr stark vertreten ist.

Es zeigten sich ein hochsignifikanter Einfluss auf den $\text{Log}_{10}(\text{VK})$ und ein signifikanter Einfluss auf den $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$: Depressive haben eine verminderte HRV, ohne Trennung von akut Depressiven und denen, die eine Depression in der Vorgeschichte hatten. Ein signifikanter Effekt zeigte sich auch zwischen den nicht-depressiven Probanden und denjenigen, die in ihrem Leben schon einmal an einer Depression gelitten haben. Keinen Unterschied zeigten sowohl die nicht-depressiven und die akut depressiven Probanden, als auch die akut Depressiven und die mit einer Depression in der Vorgeschichte. Man muss aber auch berücksichtigen, dass die akut Depressiven eine sehr kleine Gruppe von insgesamt 40 Probanden waren. Der Einfluss der Depression auf die HRV wurde auch von Wang et al. beschrieben: in ihrer Studie analysierten sie 53 hospitalisierte Depressive im Vergleich zu 53 gesunden Probanden. Es zeigte sich, dass die Depressiven eine signifikant verminderte HRV hatten [92]. Auch Ohira et al. zeigten in ihrer Studie über 6652 analysierte Probanden aus verschiedenen ethnischen Gruppen (ohne Herzerkrankungen), dass die Depressiven eine erhöhte Herzfrequenz aber eine verminderte HRV aufweisen. Sie betrachten dieses Ergebnis als möglichen Risikofaktor für eine spätere Herzerkrankung, die bei Depressiven häufiger auftritt [110]. Moon et al. konnten den Effekt der Depression auf die HRV in ihrer Studie nicht bestätigen [87]. Andere Studien bestätigen die Hypothese einer verminderten HRV bei Depressiven, haben aber andere HRV-Parameter

bei den Analysen verwendet. Bei Agelink et al. zeigten RMSSD und VK keinen signifikanten Effekt auf die HRV, jedoch der Valsalva-Ratio (ein Maß zur Messung der parasympathischen Aktivität) [111]. Licht et al. bestätigen die verminderte HRV bei Depressiven, führen aber den Effekt allein auf die antidepressive Medikation zurück [77]. Kemp et al. zeigten stattdessen, dass Depressive ohne Herzerkrankungen und ohne Medikation eine verminderte HRV haben im Vergleich zu Gesunden [112]. Die verminderte HRV beim Vorliegen einer Depression wird von mehreren Autoren als einer der verursachenden Faktoren gesehen, die zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen [8, 9, 65]. Grippo et al. sehen in einer rechtzeitigen und korrekten Behandlung der Depression die Möglichkeit, dieses Risiko wenigstens teilweise zu senken [9].

Aspekte die nicht mit in die Analysen geflossen sind, sind die Länge der depressiven Episoden, die Schwere der Episode und ob komorbide Erkrankungen zur Depression bei den untersuchten Personen vorlagen. Kemp et al. zeigten, dass beim Vorliegen einer generalisierten Angststörung zusammen mit der Depression der Effekt auf die HRV noch stärker vorhanden ist [112]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die HRV umso mehr vermindert, je schwerer die Depression vorhanden ist [111]. Stein et al. konnten das Gleiche in ihrer Studie zeigen: Die Probanden, die anhand des BDI (Beck-Depressions-Inventar) in verschiedenen Depressionsschweren aufgeteilt wurden, zeigten einen stärkeren Effekt auf die HRV, je schwerer sie von der Depression betroffen waren. Ein weiterer interessanter Aspekt, den man noch untersuchen könnte, wäre zu sehen, ob die Dauer einer depressiven Episode einen Einfluss auf die HRV besitzt. Man könnte annehmen, dass es eine gewisse Zeit braucht, damit sich die HRV bei einer Depression verändert. Agelink et al. zeigen, dass die Dauer der depressiven Episode ein unabhängiger Faktor auf die HRV darstellt, da Dauer der Depression und HRV negativ miteinander korrelieren [111]. Dies könnte erklären, warum die akut Depressiven keine signifikante Veränderung gezeigt haben in Bezug auf die nicht-depressiven Probanden.

4.3 Einfluss antidepressiver Medikation auf die Herzratenvariabilität

In der Literatur wird beschrieben, inwieweit die antidepressive Medikation sich auf die HRV auswirkt. Gut belegt scheint eine Wirkung der Trizyklika, die mit einer Verminderung der HRV einhergehen. Über den Einfluss v.a. von SSRI sind die Ergebnisse in den bisherigen Studien bisher widersprüchlich. SSRI wird ein protektiver Herzeffekt zugeschrieben, aber manche Autoren gehen davon aus, dass je nach Dosierung auch ein Effekt auf die HRV sichtbar wäre [76].

In dieser Probandengruppe konnten diese Effekte bei den Depressiven nicht bestätigt werden. Es könnte wahrscheinlich auch daran liegen, dass nur 36 % der Probanden, die in der Vorgeschichte eine Depression hatten, und 50 % der akut Depressiven ein Antidepressivum einnehmen. Wenn man sich nur die Einnahme der Trizyklika anschaut, sieht man, dass nur 16 % der Probanden mit einer Depression in der Vorgeschichte und 5 % der akut Depressiven diese einnehmen. Die beiden Gruppen wurden für die Analysen zusammengelegt, um die Gruppen zu vergrößern. Auch so blieb der Anteil der Probanden, die keine Medikamente einnahm, größer. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der HRV zwischen Depressiven mit oder ohne Medikamenteneinnahme, sowohl bei Erfassung nur der Trizyklika oder anderer Antidepressiva, als auch bei Berücksichtigung der allgemeinen Einnahme von antidepressiver Medikation. Als Kovariate wurden Alter, Diabetes und BpM berücksichtigt. In der Literatur ist ein Effekt der Trizyklika auf die HRV beschrieben, sowohl in den Kurzzeit- als auch in der Langzeitableitung [113]. Es gibt eine Studie von Khaykin et al., die im Gegensatz zur restlichen Literatur eine Erhöhung der HRV-Parameter zeigt in der Langzeitableitung. Dies könnte auch an der geringen Probandenzahl liegen, insgesamt nur 14 Personen, die analysiert wurde [114]. Kemp et al. und van Zyl et al. zeigten in ihren Reviews (Übersichtsarbeiten), dass die trizyklische Medikation (Amitryptilin, Imipramin und Doxepin) einen signifikanten Effekt auf die HRV-Parameter hervorruft, indem sie diese verringern. Die analysierten Studien beinhalteten kleine Stichgruppen und wurden v.a. mittels Kurzzeitableitungen durchgeführt [76, 113]. Eine Studie, in der eine Langzeitableitung über 24 Stunden durchgeführt wurde, wurde von Lederbogen et al. durchgeführt. Diese fanden sowohl bei der Einnahme von

Trizyklika (Amitryptilin), als auch von SSRI (Paroxetin) eine signifikant verminderte HRV [115]. In den Kurzzeitableitungen wurde kein signifikanter Effekt von den SSRI beschrieben; nur in einem HRV-Parameter konnte man einen marginal signifikanten Effekt beobachten [113]. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Es könnte an der kleinen Gruppengröße und an der Tatsache liegen, dass akut Depressive und diejenigen, die in der Vorgeschichte eine Depression hatten, nicht getrennt analysiert wurden. Ein anderer Faktor wäre, dass man nicht die Probanden, die außer der antidepressiven Medikation auch andere Medikamente einnehmen, die dann eventuell andere Effekt auf die HRV ausüben und so zu Interaktionen führen könnten, getrennt erfasst hat.

Bei den Nicht-Depressiven fanden sich zehn Probanden (1,7 %) die Antidepressiva einnahmen, von denen sieben (1,2 %) Trizyklika. Die allgemeine Einnahme von Antidepressiva zeigte keinen Effekt auf die HRV, aber interessanterweise ergab sich bei den Nicht-Depressiven eine Tendenz ($\log_{10}(\text{VK})$ $p=,074$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$ $p=,097$) bei der Einnahme von Trizyklika. Die Tendenz ging aber, im Gegensatz zu den aktuellen Studien, in die andere Richtung: Nicht-depressive Probanden, die Trizyklika einnahmen, hatten eine tendenziell höhere HRV als diejenigen, die keine Medikamente einnahmen. Es ist schwierig, diesen Befund in der Literatur zu bestätigen, da die wenigen Studien, die über antidepressive Medikation durchgeführt worden sind, natürlicherweise depressive Probanden analysiert haben. Man sollte auf jeden Fall berücksichtigen, dass es sich hier um eine extrem kleine Stichprobe - nur 7 von 598 nicht-depressive Probanden - handelt, und, wie auch bei Probanden mit einer Depression, man diejenigen, die auch andere Medikamente einnahmen nicht rausgefiltert hat. Dies könnte zu eventuellen Interaktionen/konfundierenden Effekte führen. Des Weiteren sollte man bedenken, dass in dieser Studie nur erfasst ist, ob jemand überhaupt ein Medikament nimmt, es wurden keine Daten erhoben über die Dauer und Menge der Einnahme.

4.4 Depression und Geschlechtsinteraktion auf die Herzratenvariabilität

In der Literatur wird, wie oben erwähnt, beschrieben, dass beim Vorliegen einer Depression die Herzratenvariabilität vermindert ist [76]. Eine Interaktion zwischen Geschlecht und Depression auf die HRV-Maße mit differentiellen Zusammenhängen je nach Geschlecht wurde jedoch bisher nicht analysiert. Es ist bekannt, dass mehr Frauen an einer Depression leiden als Männer, was sich auch in der TREND-Probandengruppe widerspiegelt [18]. Bei einer Interaktionsanalyse zwischen Geschlecht und Depression zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen depressiven Männern und depressiven Frauen. Der Effekt zeigte sich bei beiden HRV-Maßen. Es stellte sich heraus, dass Männer, die unter einer Depression leiden oder gelitten haben, eine signifikant verminderte HRV haben im Vergleich zu den Frauen. Bei den nicht-depressiven Probanden zeigte sich kein differentieller Effekt je nach Geschlecht. Studien haben gezeigt, dass sich ein Geschlechtseffekt vor allem in den frühen Erwachsenenjahren zeigt, bei denen die Frauen eine niedrigere HRV im Bezug zu den Männern haben [81, 82]. Antelmi et al. beschrieben stattdessen, dass die Frauen eine höhere HRV haben in allen Lebensabschnitten [83]. Dieser Unterschied vermindert sich im höheren Alter [81, 82, 83]. Da die analysierte Probandengruppe ein Alter zwischen 50 und 84 Jahren zum Untersuchungszeitpunkt hatte, haben sich die Studien bestätigt bei den Nicht-Depressiven, die keinen signifikanten Unterschied der HRV-Parameter zwischen Männern und Frauen gezeigt haben [81, 82]. Bei den nicht-depressiven Probanden zeigten die Männer eine minimal höhere HRV im Vergleich zu den Frauen, der Unterschied war aber nicht signifikant.

In der Probandengruppe zeigten die Depressiven eine verminderte HRV im Vergleich zu den gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2). Es hat sich herausgestellt, dass dieser Effekt v.a. von den Männern getragen wurde. Bei den Frauen ergab es keinen signifikanten Unterschied zwischen nicht-depressiven und depressiven Probandinnen. Es ist schwierig einen Grund anhand der Analysen anzugeben, warum bei einer Depression der Effekt auf die HRV v.a. von den Männern getragen wird. In der Studie von Stein et al. wird gezeigt, dass sich die Geschlechter in jungen Jahren in der HRV unterscheiden, junge Männer haben

eine höhere HRV als junge Frauen, aber dass im Alter nur die HRV der Männer sich progressiv verringert bis es keinen Geschlechtsunterschied mehr gibt. Die Frauen haben in der Studie keine signifikanten Änderungen der HRV in den verschiedenen Lebensjahren gezeigt [81]. Eine andere Studie von Umetani et al. zeigte jedoch, dass sich im Laufe der Lebensdekaden sowohl die HRV bei Frauen als auch bei Männern verringert, auch wenn bei Frauen deutlich weniger, bis beide Geschlechter keinen Unterschied mehr zeigen [82]. Beide Studien wurden an gesunden Probanden durchgeführt, und nicht im Vergleich mit dem Vorliegen einer Depression. Man könnte sich eventuell vorstellen, dass die verminderte parasympathische Aktivität, die zu einer Verminderung der HRV führt, sich bei Männern, die unter einer Depression leiden, stärker manifestiert als bei Nicht-Depressiven und so einen stärkeren Abfall der HRV im Alter hervorruft. Bei der analysierten Probandengruppe kann man die Kenntnis bestätigen, dass gesunde Männer und Frauen in höherem Alter keinen Geschlechtsunterschied haben hinsichtlich der HRV. Da es keine Voruntersuchungen gibt, kann man anhand der Daten nicht feststellen, ob sich im Laufe der Jahre die HRV bei beiden Geschlechtern oder nur bei einem Geschlecht (Männer) vermindert hat.

Bisher haben sich nur wenige Autoren mit der Fragestellung beschäftigt, inwieweit das Geschlecht bei einer Depression den Effekt auf die HRV beeinflusst. Thayer et al. analysierten junge Studenten mit depressiver Symptomatik und verglichen die Geschlechtseffekte. Männer und Frauen zeigten verschiedene Effekte auf die HRV: während Männer mit einer Depression eine niedrigere HRV hatten als Männer ohne Depression, zeigten Frauen mit Depression eine höhere HRV als Frauen ohne Symptomatik [116]. Es ist zu beachten, dass in dieser Studie andere HRV-Parameter eingesetzt worden sind, und dass es sich um eine andere Altersgruppe handelt, die untersucht worden ist im Gegensatz zu dieser Arbeit. Chen et al. bestätigen in ihrer Studie, dass Männer stärker unter dem Einfluss auf die vagale Herzkontrolle leiden als Frauen. Sie analysierten 606 Probanden, die älter als 65 Jahre alt waren. Sie beschreiben des Weiteren, dass die Schwere der Depression auch entscheidend für den Effekt auf die HRV war [117]. Auch in dieser Studie wurden andere HRV Parameter für die Untersuchungen

verwendet als bei der vorliegenden Arbeit. Chen et al. interpretieren in ihren Ergebnissen, dass diese evtl. ein Hinweis sind für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Männern, die unter einer Depression leiden [117].

Man sollte berücksichtigen, dass im Rahmen dieser Arbeit zwar Herzerkrankungen ausgeschlossen wurden, aber möglicherweise könnten depressive Männer evtl. eher Herzeinschränkungen haben, die nicht diagnostiziert worden sind, als depressive Frauen. Männer könnten des Weiteren auch einen unterschiedlichen Umgang mit der Depression haben als Frauen, z.B. was Sport- und Ernährungsgewohnheiten angeht.

Wenn man die depressiven Frauen und Männer hinsichtlich anderer Faktoren vergleicht, um zu sehen, ob es eventuell konfundierende Effekte zwischen den Geschlechtern gibt, ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich folgender Faktoren: Einnahme von Medikamenten (Allgemeine Antidepressiva, Trizyklika, andere Antidepressiva und β -Blocker) und vaskulären Risikofaktoren (gesamter vaskulärer Belastungsindex, Diabetes, Pack Years und Hypertonie). Keiner dieser Faktoren trat vermehrt oder vermindert bei einem Geschlecht auf, so dass man nicht von einem vermehrten Risiko bzw. protektiven Parameter ausgehen kann, der den Geschlechtsunterschied erklären könnte. Es ist auf jeden Fall zu berücksichtigen, dass die Probanden bei TREND nicht nur ein höheres Alter sondern auch verschiedene Risikofaktoren (Hyposmie, REM-Schlafstörung und Depression) aufweisen. Es könnte sein, dass eventuell das Auftreten mehrerer dieser Risikofaktoren, v.a. bei den Männern, einen zusätzlichen Faktor darstellt der die HRV vermindert. Des Weiteren ist zu bedenken, dass im Laufe der Untersuchungsrunde Werte über körperliche/sportliche Betätigung sowie Fragen zum Lebensstil und zur Ernährung nicht erfasst bzw. analysiert wurden. Viele Interaktionen und begleitende Effekte könnten diesem Interaktionseffekt zugrunde liegen. Um diese genauer zu beschreiben, bedarf es weiterer Studien.

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Aus den berechneten Ergebnissen lässt sich schließen, dass Alter, Diabetes und Depression (v.a. bei Männern) einen starken Einfluss auf die HRV haben. Dies stellt einen sehr wichtigen Aspekt dar, weil alle drei Faktoren miteinander verbunden sind: Ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens eine Depression zu erleben, oder an einer chronischen Krankheit zu erkranken, wie Diabetes. In dieser Arbeit wurde öfters der Zusammenhang Diabetes und Depression erwähnt: Beide treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit gemeinsam auf bzw. stellen einen Risikofaktor zu Entstehung des jeweiligen anderen dar [47, 61]. Ein interessanter neuer Aspekt, der sich aus den Analysen ergab, ist die Interaktion des Geschlechts mit dem Faktor Depression auf die HRV: Männer leiden beim Vorliegen einer Depression stärker unter einer verminderten HRV. Diese Aspekte sind sehr wichtig und sollten auf jeden Fall in der klinischen Praxis berücksichtigt werden, weil ältere Patienten häufig an einer oder mehreren Herzkrankungen leiden, die alleine schon das Herz schwächen. Wenn dann noch Alter, Diabetes oder eine Depression dazu kommen, dann steigt das Mortalitätsrisiko des jeweiligen Patienten deutlich an. Daher ist es großer Wichtigkeit, modifizierbare oder therapierbare Faktoren wie z.B. Depression und Diabetes verstärkt zu berücksichtigen, um kardiovaskuläre Spätfolgen zu minimieren. Wenn jemand an Diabetes erkrankt ist, ist dies eine lebenslange Diagnose. Die Krankheit ist nicht heilbar, aber man kann unter einer engen Überwachung des Blutzuckers und einer strikten Einhaltung der optimalen Therapie die Spätfolgen verringern. Der Effekt auf die HRV beim Diabetes hängt u.a. vom Glucosespiegel im Blut ab [101, 102], weswegen man mit einer korrekten Therapie das Ausmaß des Effekts auf die HRV einschränken könnte, damit der jeweilige Patient eine bessere Lebensqualität genießen kann.

Für die Depression kann man anhand dieser Arbeit nicht einen präzisen Faktor nennen, der als Hauptverursacher der verminderten HRV gesehen werden kann. Es konnte hinsichtlich der HRV kein Unterschied gezeigt werden zwischen den Probanden die jemals an einer Depression gelitten haben, und denen, die akut an einer leiden. Für diesen Punkt bräuchte man noch weitere Untersuchungen,

die einen Zusammenhang untersuchen könnten zwischen der HRV und der Schwere und/oder der Dauer der depressiven Symptomatik. Auch die antidepressiven Medikamente zeigten bei Depression keinen Effekt auf die HRV. Dies könnte daran liegen, dass in dieser Arbeit nur die Einnahme und der Medikamententyp (Trizyklika, SSRI) berücksichtigt worden sind, nicht das genaue Medikament, die Dauer der Einnahme und die tägliche Dosierung. Diese Aspekte könnte man in einer zukünftigen Studie analysieren. Man könnte auch, soweit es von den Untersuchungsdaten möglich wäre, die Depressiven vergleichen, die nur ein Antidepressivum nehmen mit denjenigen, die auch weitere Medikamente einnehmen, um mögliche Interaktionseffekte auf die HRV zu sehen. Dies ist besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass die HRV auch für die Kontrolle des Krankheitsverlaufes und des Therapieerfolges eingesetzt wird [74]. Interaktionseffekte von Medikamenten könnten die Beurteilung des Verlaufs der Krankheit und des Erfolges der medizinischen Therapie einschränken oder sogar verfälschen.

Ein differentieller Effekt des Geschlechts auf die HRV bei depressiven Probanden ist ein sehr interessanter Aspekt, der zur Replikation und zur weiteren Erforschung weiter untersucht werden sollte, um ihn bestätigen zu können. Es ist bekannt, dass eine Depression mit einer verminderten HRV einhergeht [76], wenn man aber bestätigen kann, dass ein Geschlecht ausschließlich oder stärker als das andere betroffen ist, dann könnte man diesen Personen gezielt weiterhelfen. Man könnte sie von Anfang an darauf hinweisen, dass sie ein erhöhtes Risiko haben, an einer Herzerkrankung zu sterben, und man könnte konsequent auf mögliche Anzeichen einer Verschlechterung schneller und genauer intervenieren, mit dem Ziel, dem betroffenen Patienten eine gute Lebensqualität so lange wie möglich zu erhalten.

Ein weiterer spannender Aspekt, den man noch weiter untersuchen könnte, ist zu sehen, ob körperliche Aktivität einen protektiven Effekt auf die HRV hat, und ob es da ebenfalls Geschlechtsunterschiede gibt.

Diese Arbeit wurde - wie anfangs beschrieben - im Rahmen der TREND-Studie durchgeführt. Ziel der Studie ist es, Risikofaktoren zu finden und zu erforschen, die zu neurodegenerativen Erkrankungen führen können. Eine Depression stellt

sowohl einen Risikofaktor als auch eine Komorbidität neurodegenerativer Erkrankungen dar [1, 52, 57, 67, 70]. Es ist in beiden Fällen wichtig, die Depression so schnell wie möglich zu erkennen und zu behandeln, bevor sich das neurodegenerative Krankheitsbild entwickelt bzw. verschlimmert. Viele Depressionen werden erst sehr spät oder gar nicht erkannt, weder vom Arzt noch vom Patienten selber, da sie eine sehr starke subjektive Komponente haben. Es wäre sehr hilfreich wenn man mittels einer einfachen nicht invasiven Untersuchung, wie die HRV, einen Verdacht auf eine Depression bestätigen oder ausschließen könnte. Dafür bräuchte man aber noch weitere Studien, die sich genauer mit der Pathogenese der verminderten HRV bei Depressiven beschäftigen. Man könnte des Weiteren noch untersuchen, ob neurodegenerative Erkrankungen auch Geschlechtsinteraktionen aufweisen, ob beispielsweise Männer, die an M. Parkinson leiden, eher dazu tendieren, eine komorbide Depression zu entwickeln und diese beiden Erkrankungen dann den Auslöser für die verminderte HRV darstellen. Des Weiteren sollte die HRV mit anderen quantitativen Markern untersucht werden, die mit neurodegenerativen Prozessen in Zusammenhang stehen, z.B. Motorik bei M. Parkinson, Kognition bei M. Alzheimer, oder genetische bzw. andere Biomarker, um in Zukunft die HRV zusammen mit anderen Maßen zur optimalen Prädiktion von neurodegenerativen Erkrankungen einsetzen zu können. Es wäre jedenfalls schon ein Schritt nach vorn, wenn man auch nur die Risikogruppen für eine neurodegenerative Erkrankung besser eingrenzen könnte. So könnte man in der täglichen Praxis seine Aufmerksamkeit bestimmten Personengruppen widmen, damit diese so lange wie möglich von der bestmöglichen Lebensqualität profitieren können.

4.6 Limitationen der Studie

Im folgenden Abschnitt wird auf die Limitationen dieser Arbeit eingegangen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

Als erstes muss beachtet werden, dass es sich nicht um eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung handelt, sondern dass im Rahmen dieser Arbeit Personen untersucht wurden die folgende Merkmale aufweisen: Alter zwischen 50 und 84 Jahre, ohne Herzfunktionseinschränkungen und mit keinem oder mindestens einen TREND-Risikofaktor (REM-Schlafstörung, Hyposmie, Depression).

Wichtig ist auch zu beachten, dass die Probanden nicht nur an den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen teilgenommen haben, sondern mehrere Stationen durchlaufen haben, so dass sie ca. 4 Stunden lang an der Studie teilgenommen haben. Dies könnte dazu geführt haben, dass manche Probanden am Ende ihrer Runde müde waren oder ihre Motivation nicht mehr hoch genug war, um auch bei den letzten Untersuchungen exakt mitzuarbeiten.

Die Herzratenvariabilität wurde mittels einer Kurzzeitableitung von 2 min. durchgeführt. Dies ist ein wichtiger Punkt beim Vergleich mit anderen Studien. Kurzzeitableitungen sind zwar wie die Langzeitableitungen validiert [78], man könnte aber vermuten, dass sie stärker von äußeren Einflüssen beeinflusst werden.

Für die Erhebung der Medikamentenanamnese musste man sich auf die Aussage des Probanden verlassen, welche meistens nicht überprüft werden konnte. Das gleiche gilt auch für die Anamnese der Vorerkrankungen. Die Angabe einer Depression konnte jedoch bei bestimmten Probanden kreuzvalidiert werden (s. Abschnitt **2.5.4.1**).

Die Fragebögen zur Depression wurden von den Probanden selber ausgefüllt. Bei inkorrektem oder auffälligem Ausfüllen wurden sie mit dem jeweiligen Probanden zusammen durchgegangen, aber auch hier musste man sich auf die Äußerungen der Probanden verlassen.

5 Zusammenfassung

Die Gesellschaft wird immer älter und es treten vermehrt neurologische und psychiatrische Erkrankungen auf. Die **TREND**-Studie (**T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkennung von **N**euro**D**egeneration) hat zum Ziel, Risikofaktoren zu erforschen, die eine neurodegenerative Erkrankung vorhersagen können, um diese in einer frühen Erkrankungsphase erkennen und therapieren zu können. Als bekannte Risikofaktoren für eine neurodegenerative Krankheit wie M. Parkinson oder M. Alzheimer werden REM-Schlafstörungen, Hyposmie und Depression betrachtet.

Eine Depression wird oft zu spät erkannt. Sie kann sowohl in der präklinischen Phase vom M. Parkinson, als auch komorbid zur neurodegenerativen Erkrankung auftreten. Eine Depression ist nicht nur eine psychische Erkrankung, sie manifestiert sich auch über vegetative Symptomatik und kann bei schon bestehenden Erkrankungen den Krankheitsverlauf verschlimmern. Depressive Patienten haben u.a. ein erhöhtes Risiko, wegen Herzleiden zu sterben. Es hat sich herausgestellt, dass dieses Risiko mit einer verminderten **Herzratenvariabilität (HRV)** einhergeht. Auch neurodegenerative Erkrankungen können mit einer eingeschränkten HRV einhergehen. Bei der Depression geht man davon aus, dass die parasympathische Herzkontrolle vermindert ist, und sich das Herz nicht optimal an die neuen Situationen anpassen kann.

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen Depression und HRV untersucht, um einen Anhalt zu finden, der in Zukunft zur Früherkennung bzw. zur Einschätzung des Risikos, an einer neurodegenerativen Krankheit zu erkranken, eingesetzt werden kann. So könnten bei Risikopersonen Therapien früher einsetzen und evtl. den Erkrankungsverlauf und die Lebensqualität verbessert werden. Die Analysen dieser Arbeit wurden an 787 Probanden durchgeführt (394 Männer und 393 Frauen) zwischen 50 und 84 Jahren, die keine Herzfunktions-einschränkungen aufwiesen. Die HRV wurde anhand einer Kurzzeitableitung von 2 min. am liegenden entspannten Probanden gemessen. Folgende HRV-Maße wurden im Zusammenhang mit Depression und vaskulären Faktoren analysiert:

BpM (Beats per Minute), VK (Variationskoeffizient), RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences). Die Depression wurde anhand der Anamnese und des MDI Fragebogens beurteilt. Weitere Einflussfaktoren auf die HRV, die berücksichtigt wurden, sind: Diabetes, Hypertonie, BMI, Rauchen, Medikamente (β -Blocker und Antidepressiva) und Bildung.

Bei den Analysen zeigte sich, dass Alter, Diabetes und Depression signifikante Effekte auf die HRV haben, wie es auch in der Literatur beschrieben wird. Die anderen Faktoren zeigten keinen signifikanten Effekt. Ein weiterer Befund stellt die signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Depression auf die HRV dar: Depressive Männer hatten eine signifikant niedrigere HRV im Vergleich zu den depressiven Frauen. Man kann davon ausgehen, dass innerhalb dieser Subgruppe die depressiven Männer die Hauptträger des Effektes einer verminderten HRV sind. Alter, Diabetes und Depression (v.a. bei Männern) zeigen eine signifikant verminderte HRV. Vor allem, was Diabetes und Depression angeht, ist es besonders wichtig, die Krankheit früh zu diagnostizieren und dem Betroffenen die angebrachteste Behandlung zu bieten, um seine Lebensqualität so gut wie nur möglich zu erhalten. Um die HRV als möglichen Früherkennungsmarker für neurodegenerativen Erkrankungen etablieren zu können, sind die Effekte von Alter, Diabetes, Depression und Geschlecht zu berücksichtigen, welche in der vorliegenden Studie analysiert wurden. Um die HRV, evtl. gemeinsam mit anderen Markern, zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen verwenden zu können, sind prospektive, longitudinale Studien wie die TREND-Studie nötig.

Es ist auf jeden Fall sinnvoll, auch im Hinblick einer neurodegenerativen Erkrankung das Zusammenwirken von HRV/erhöhtes Mortalitätsrisiko und häufig auftretende Krankheiten zu kennen, da sowohl Alter als auch Depression eine große Rolle bei der Neurodegeneration spielen. Wichtig ist es, sich dieser Zusammenhänge bewusst zu sein, um in der Praxis seine Aufmerksamkeit bestimmten Personengruppen zu widmen, damit diese so lange wie möglich von der bestmöglichen Lebensqualität profitieren können. Es bedarf noch weiterer Studien, um den Zusammenhang zwischen einer verminderten HRV beim Vorliegen einer Depression und das Entstehen einer neurodegenerativen Erkrankung zu finden.

6 Anhang

6.1 Anamnesebogen

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Relevante Diagnosen (Ein- und Ausschlusskriterien; Gruppenzuordnung, Endpunkte)

Bitte den Probanden fragen, ob eine der folgenden Erkrankungen bei ihm diagnostiziert wurde und wenn ja, wann und von wem die Diagnose gestellt wurde!

<i>Wurde die Diagnose einer der folgenden Erkrankungen gestellt?</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>Wann erstmals / Wo?</i>
Parkinson-Erkrankung			
Essentieller Tremor (gutartiges Zittern)			
Dementielles Syndrom			
Mildes kognitives Defizit (MCI) oder leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)			
Idiopathische Riechstörung (Riechstörung ohne nachweisbare Ursache)			
REM-Schlafstörung (Störung des Traumschlafs)			
Depression			
Angststörung			
Andere psychische Erkrankungen			
Durchgangssyndrom / Delir (z.B. nach Operation)			

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Überprüfung der Medikamentenliste

Hier soll der bereits vom Probanden ausgefüllte Medikamentenfragebogen überprüft werden. Relevante Medikation ist Medikation, die entweder die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen beeinflussen kann oder aber Medikation, die auf eine versteckte motorische oder kognitive Beeinträchtigung hinweisen könnte (z.B. Antidementiva, die aus Sorge eingenommen werden). Sollte eines der gefragten Medikamente eingenommen werden, bitte den Probanden fragen, warum dies eingenommen wird (z.B. L-Dopa wegen unruhiger Beine).

Wird eines der folgenden Medikamente eingenommen?	nein	ja	Indikation und Präparat
Dopaminerge Medikation			
Antiepileptika			
Lithium			
Tricyclische Antidepressiva			
Andere Antidepressiva			
Neuroleptika			
Benzodiazepine			
Antidementiva			
Beta-Blocker			
Andere Antihypertensiva			

Wurde die Morgenmedikation eingenommen?

☐ Nein

☐ Ja

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Diagnostische Kriterien für REM-Schlafstörung (ICSD 2005)

Hier sollen die Probanden nach dem Vorhandensein von Symptomen einer REM-Schlafstörung gemäß der klinischen diagnostischen Kriterien befragt werden. Sind die Kriterien erfüllt, so sollen zusätzliche Fragen beantwortet werden, die die ätiologische Zuordnung erleichtern sollen.

Obliqatorisches Kriterium (muss erfüllt sein):

Traumbezogene Bewegung des Körpers im Schlaf: ☐ Nein ☐ Ja
(nicht z.B. häufiges Umdrehen, leichter Schlaf o.ä.)

Fakultative Kriterien (mindestens 1 muss erfüllt sein):

Potentiell gefährdendes Schlafverhalten: ☐ Nein ☐ Ja
(Verletzungsgefahr für Proband oder Partner)

Ausübung von spezifischen Traum bewegungen: ☐ Nein ☐ Ja
(z.B. Marschieren, Salutieren o.ä.)

Beeinträchtigung des Schlafs durch die Bewegung (Arousals): ☐ Nein ☐ Ja

Die diagnostischen Kriterien für RBD sind erfüllt: ☐ Nein ☐ Ja*

Falls ja:

Wurde schon eine Untersuchung im Schlaflabor durchgeführt? ☐ Nein ☐ Ja
Wann?: _____
Ergebnis?: _____

Wurde eine Narkolepsie diagnostiziert? ☐ Nein ☐ Ja

Wurde ein Behandlungsversuch durchgeführt? ☐ Nein ☐ Ja
Präparat? _____
Ergebnis?: _____

* Falls bisher keine Abklärung oder keine ausreichende Behandlung, bitte dem Probanden einen Hausarztbrief mitgeben! Empfehlung: einmalige Abklärung Schlaflabor und beim Neurologen sowie Behandlungsversuch mit Rivotril 0,5-1 mg z.N.

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Diagnostische Kriterien für eine aktuelle depressive Störung

Hier sollen mittels eines Untersucher-Fragebogens die diagnostischen Kriterien für eine aktuell bestehende Depression erfragt werden. Sind die diagnostischen Kriterien erfüllt, sollen zusätzliche Fragen zur Bestätigung der Diagnose gestellt werden. Unabhängig davon muss Suizidalität bei allen Probanden ausgeschlossen sein.

Die folgenden Fragen zielen auf Ihr Erleben und Ihre Gefühle innerhalb der letzten 14 Tage!

Wie lange in diesem Zeitraum.....	Immer	Fast immer	Etwas mehr als die Hälfte	Etwas weniger als die Hälfte	Manchmal	Niema
1. waren Sie traurig oder niedergeschlagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. hatten Sie kein Interesse am Alltagsleben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. waren Sie ohne Energie oder Kraft?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. hatten Sie wenig Selbstvertrauen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. hatten Sie ein schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. hatten Sie das Gefühl, dass das Leben nicht lebenswert wäre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. hatten Sie Konzentrationsschwierigkeiten, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8a. waren Sie unruhig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8b. waren Sie verlangsamt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. litten Sie unter Schlafstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10a. litten Sie unter Appetitlosigkeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10b. litten Sie unter vermehrtem Appetit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode sind erfüllt, wenn:

Mindestens 2 Kreuze im hellgrauen Feld ☐ Nein ☐ Ja

Und Mindestens 2 Kreuze im dunkelgrauen Feld ☐ Nein ☐ Ja
(Items 8/10 nur einfache Wertung)

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode sind erfüllt: ☐ Nein ☐ Ja

Falls ja:

Verursachen die Beschwerden eine signifikante Alltagsbeeinträchtigung? ☐ Nein ☐ Ja

Sind die Beschwerden durch Trauer zu erklären oder bestehen sie über 2 Monate nach dem Trauerfall fort? ☐ Nein ☐ Ja

Wurde aktuell bereits eine Behandlung begonnen? ☐ Nein ☐ Ja

Besteht ein weiterer Behandlungswunsch? ☐ Nein ☐ Ja

Bestehen aktuell Suizidgedanken, -pläne, -vorkehrungen oder -versuche? ☐ Nein ☐ Ja *

Besteht eine klinisch signifikante Alltagsbeeinträchtigung und besteht ein Behandlungswunsch, wurde aber noch keine entsprechende Behandlung eingeleitet, so soll dem Probanden ein Hausarztbrief mitgegeben werden mit der Bitte, er möge sich innerhalb der nächsten Tage beim Hausarzt oder der Vertretung vorstellen!

* Wird diese Frage mit „ja“ beantwortet, soll umgehend eine Rücksprache mit OA Dr. Metzger (151-2470), alternativ mit Prof. Eschweiler (151-2459) erfolgen. Die Untersuchung soll zunächst unterbrochen werden und der Proband darf das Haus nicht verlassen, bis das weitere Vorgehen besprochen wurde.

Überprüfung Beck's Depressions Inventar (BDI):

Gesamtpunktzahl: _____ Punktzahl > 12 Punkte → V.a. depressive Störung →
Bitte weiter bei „falls ja“ (siehe oben)

Punkte Suizidalität (I): _____ Punktzahl > 1 Punkt * → V.a. Suizidalität → RS siehe oben

Überprüfung Geriatrische Depressions Skala (GDS):

Gesamtpunktzahl: _____ Punktzahl > 5 Punkte → V.a. depressive Störung →
Bitte weiter bei „falls ja“ (siehe oben)

6.2 Bildungsanamnese (CERAD-NP)

Bildungsjahre:

SUMME: <input type="text"/> <input type="text"/>

Bildungsniveau (ISCED 9):

- ☐ 1. Stufe ISCED: Ohne allgemeinen Schulabschluss
- ☐ 2. Stufe ISCED: Hauptschul-/Realschulabschluss; ohne beruflichen Abschluss
- ☐ 3. Stufe ISCED: Abschluss einer Lehrausbildung oder Hochschulreife ohne beruflichen Abschluss
- ☐ 4. Stufe ISCED: Fachhochschulreife/Hochschulreife und Abschluss einer Lehrausbildung
- ☐ 5. Stufe ISCED: Hochschulabschluss, Meisterausbildung oder gleichwertiger Fachschulabschluss,
- ☐ 6. Stufe ISCED: Promotion
- ☐ keine Angabe (Stufe 9)

Berufstätigkeit:

- | | |
|---|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Vollzeit | (zuletzt) ausgeübter Beruf: |
| <input type="checkbox"/> Teilzeit | _____ |
| <input type="checkbox"/> Altersteilzeit | |
| <input type="checkbox"/> Berentet | Erlerner Beruf: |
| <input type="checkbox"/> Erwerbsunfähig | _____ |
| <input type="checkbox"/> Arbeitsuchend | |

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anlage der Elektroden beim Probanden. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel II.2.1: EKG Elektroden.....	25
Abb. 2: Anlage Atemsensor auf dem Probanden. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel II.2.2: RESP-Verstärker (Atemsensor).	26
Abb. 3: EKG RR-Interval. Quelle: https://www.pulse7.at/assets/assets/rr-intervall.png	28
Abb. 4: Formel RMSSD. Quelle: http://chambermusictoday.blogspot.de/2011/06/new-quantitative-ways-to-look-at-small.html	29
Abb. 5: Formel Variationskoeffizient. Quelle: „Handbuch SUEmpathy100“ Kapitel V.1.2: Statistische Parameter.	29
Abb. 6: Übersicht Probandengruppe.	36
Abb. 7: Häufigkeiten Mittelwert BpM, VK, RMSSD, pNN50	38
Abb. 8: Verteilung $\log_{10}(\text{VK})$ und $\log_{10}(\text{RMSSD})$	38
Abb. 9: Gruppeneinteilung Vaskuläre Belastungsfaktoren	42
Abb. 10: Häufigkeiten Bildungsjahre.....	46
Abb. 11: Gruppeneinteilung Depression.....	47
Abb. 12: Gruppeneinteilung Depression bei Frauen.....	48
Abb. 13: Gruppeneinteilung Depression bei Männern.....	48
Abb. 14: Vergleich $\log_{10}(\text{VK})$ Nicht-Depressive vs Depressive	50
Abb. 15: Vergleich $\log_{10}(\text{RMSSD})$ Nicht-Depressive vs Depressive	51
Abb. 16: Einnahme von Antidepressiva bei den Probanden ohne Depression	56
Abb. 17: Einnahme von Antidepressiva bei den Probanden mit Depression ...	56
Abb. 18: Interaktion Geschlecht und Depression auf $\log_{10}(\text{VK})$	60

Abb. 19: Interaktion Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$	61
Abb. 20: Einnahme von Allgemeine Antidepressiva, Trizyklika, andere Antidepressiva und β -Blocker bei Depression	65
Abb. 21: Geschlechtsunterschiede bei Depressiven bezüglich VBI, Diabetes, Pack Years, Hypertonie.....	67

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anzahl der Probanden mit Herzfunktionseinschränkungen	35
Tab. 2: Charakterisierung der Probandengruppe.....	36
Tab. 3: Überblick HRV-Maße	37
Tab. 4: Korrelation zwischen den HRV-Maßen	37
Tab. 5: Einfluss Geschlecht und Alter auf HRV-Maße	40
Tab. 6: Verteilung vaskulärer Belastungsfaktoren.....	41
Tab. 7: Einfluss Vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV-Maße.....	43
Tab. 8: Einfluss Vaskulärer Belastungsfaktoren auf HRV-Maße.....	44
Tab. 9: Einfluss β -Blocker auf HRV.....	45
Tab. 10: Deskriptive Statistik HRV-Maße.....	49
Tab. 11: Einfluss Nicht-Depressive/Depressive auf HRV.....	51
Tab. 12: Einfluss Nicht-Depressive/Depression in der Vorgeschichte auf HRV52	
Tab. 13: Einfluss Nicht-Depressive/akut Depressive auf HRV	53
Tab. 14: Einfluss Depression in der Vorgeschichte/akut Depressive auf HRV. 54	
Tab. 15: Verteilung Einnahme Antidepressiva bei Depressiven in 3 Gruppen aufgeteilt.....	55
Tab. 16: Verteilung Einnahme Antidepressiva bei nicht-depressiven/depressiven Probanden.....	55
Tab. 17: Einfluss Antidepressiva allgemein auf HRV	57
Tab. 18: Einfluss Trizyklika auf HRV	58
Tab. 19: Einfluss andere Antidepressiva auf HRV	58
Tab. 20: Interaktionseffekt Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{VK})$	59

Tab. 21: Interaktionseffekt Geschlecht und Depression auf $\text{Log}_{10}(\text{RMSSD})$	61
Tab. 22: Einfluss Geschlecht bei Depressiven und Nicht-Depressiven auf die HRV, aufgeteilt nach Männern und Frauen	62
Tab. 23: Geschlechtsunterschiede in der Medikamenteneinnahme.....	64
Tab. 24: Geschlechtsunterschiede in VBI, Diabetes, Pack Years und Hypertonie	66

9 Literaturverzeichnis

- [1] **Berg D.** Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 Suppl 1.
- [2] **Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, Sampson N, Andrade LH, de Girolamo G, Demyttenaere K, Haro JM, Karam AN, Kostyuchenko S, Kovess V, Lara C, Levinson D, Matschinger H, Nakane Y, Browne MO, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Stein DJ.** Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety.* 2010; 27: 351-364.
- [3] **Hidaka BH.** Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *Journal of affective disorders.* 2012; 140: 205-214.
- [4] **Spiessl H, Hübner-Liebermann B, Hajak G.** Depression, a widespread disease. Epidemiology, care situation, diagnosis, therapy and prevention. *Dtsch Med Wochenschr.* . 2006; 131(1-2): 35-40.
- [5] **Hirschfeld RM.** The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *The Journal of clinical psychiatry.* 2012; 73 Suppl 1: 5-9.
- [6] **Keller M, Lavori P, Mueller T, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld R, Shea T.** Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49 (10): 809-816.
- [7] **Gonzalez M, Snyderman T, Colket J, Arias R, Jiang J, O'Connor C, Krishnan K.** Depression in patients with coronary artery disease. *Depression.* 1996; 4(2): 57-62.
- [8] **Pratt L, Ford D, Crum R, Armenian H, Gallo J, Eaton W.** Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation.* 1996; 94(12): 3123-3129.
- [9] **Grippe A, Johnson A.** Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev.* . 2002; 26(8): 941-962.
- [10] **Thayer J, Lane R.** The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* . 2007; 74(2): 224-242.
- [11] **Carney R, Blumenthal J, Freedland K, Stein P, Howells W, Berkman L, Watkins L, Czajkowski S, Hayano J, Domitrovich P, Jaffe A.** Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med.* 2005; 165(13): 1486-1491.
- [12] **Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, Heikkilä V, Myllylä V.** Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2000; 7: 667-672.
- [13] **Brown R, Duma S, Piquet O, Broe G, Macefield V.** Cardiovascular variability in Parkinson's disease and extrapyramidal motor slowing. *Clin Auton Res.* 2012; 22: 191-196.
- [14] **Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H.** Heart and brain - the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005; 73: 192-205.

- [15] **Zulli R**, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, De Vecchi M, Romanelli G, Grassi V, Padovani A. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 2135-2139.
- [16] **Dilling H**, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2011.
- [17] **Saß H**, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern: Hogrefe; 1998.
- [18] **Wittchen H-U**, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Depressive Erkrankungen. Robert Koch-Institut. 2010; *Heft 51*.
- [19] **Paykel E**, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(4): 411-423.
- [20] **Wittchen HU**, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz BFdM. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys „Psychische Störungen“. . Fortschritte der Medizin. 2000; 118 (Suppl. 1): 4-10.
- [21] **Murray C**, Lopez A. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996; 274: 740-743.
- [22] **Ustun TB**, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*. 2004; 184: 386-392.
- [23] **Johnson J**, Cohen P, Kasen S, Brook J. A multiwave multi-informant study of the specificity of the association between parental and offspring psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*. 2006; 47(3): 169-177.
- [24] **Lieb R**, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen H. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(4): 365-374.
- [25] **Marmorstein NR**, Iacono WG, McGue M. Associations between substance use disorders and major depression in parents and late adolescent-emerging adult offspring: an adoption study. *Addiction*. 2012; 107: 1965-1973.
- [26] **Wittchen H**, Holsboer F, Jacobi F. Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001; 62 Suppl 26: 23-28.
- [27] **Williams J**. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 742-747.
- [28] **Beck A**, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbauch J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-571.
- [29] **Gauggel S**, Birkner B. Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*. 1999; 28.
- [30] **Hautzinger M**, Bailer M. Die Allgemeine Depression Skala (ADS). 1993.
- [31] **Rush A**, Gullion C, Basco M, Jarrett R, Trivedi M. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. 1996; 26: 477-486.

- [32] **Bech P**, Rasmussen NA, Olsen RL, Noerholm V, Abilgard W. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Aff Dis*. 2001; 66: 159-164.
- [33] **Joukamaa M**, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *The British Journal of Psychiatry*. 2001; 179: 498-502.
- [34] **Golden R**, Gaynes B, Ekstrom R, Hamer R, Jacobsen F, Suppes T, Wisner K, Nemeroff C. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 656-662.
- [35] **Bersani F**, Minichino A, Enticott P, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, Raccach R, Salviati M, Delle Chiaie R, Bersani G, Fitzgerald P, Biondi M. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*. 2013; 28: 30-39.
- [36] **Sarris J**, Schoendorfer N, Kavanagh D. Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments. *Nutr Rev*. 2009; 67: 125-131.
- [37] **Mammen G**, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *AM J Prev Med*. 2013; 45: 649-657.
- [38] **Nahas R**, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician*. 2011; 57: 659-663.
- [39] **Hautzinger M**. Psychotherapy of depression. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008; 51: 422-429.
- [40] **Ferguson J**. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3: 22-27.
- [41] **Dantzer R**, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience*. 2008; 9: 46-56.
- [42] **Huang C**, Dong B, Lu Z, Yue J, Liu Q. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res Rev*. 2010; 9: 131-141.
- [43] **Moussavi S**, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 2007; 370: 851-858.
- [44] **Ormel J**, Kempen G, Deeg D, Brilman E, van Sonderen E, Relyveld J. Functioning, well-being, and health perception in late middle-aged and older people: comparing the effects of depressive symptoms and chronic medical conditions. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46: 39-48.
- [45] **Li J**. Pain and depression comorbidity: A preclinical perspective. *Behav Brain Res*. 2014.
- [46] **Wolff L**, Alvarado M, Wolff R. Depression in HIV infection: prevalence, risk factors and management. *Rev Chilena Infectol*. 2010; 27: 65-74.
- [47] **Andreoulakis E**, Hyphantis T, Kandylis D, Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia*. 2012; 16: 205-214.

- [48] **Huffman JC.** Review: depression after myocardial infarction is associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events. Evidence-based mental health. 2013; 16: 110.
- [49] **Berkman L, Blumenthal J, Burg M, Carney R, Catellier D, Cowan M, Czajkowski S, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann P, Mitchell P, Norman J, Powell L, Raczynski J, Schneiderman N, (ENRICHD).** ERICHDP. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. JAMA. 2003; 289: 3106-3116.
- [50] **Chagas M, Linares I, Garcia G, Hallak J, Tumas V, Crippa J.** Neuroimaging of depression in Parkinson's disease: a review. Int Psychogeriatr. 2013; 25: 1953-1961.
- [51] **Chi S, Yu J, Tan M, Tan L.** Depression in Alzheimer's Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Management. J Alzheimers Dis. 2014.
- [52] **Cummings J.** Depression and Parkinson's disease: a review. Am J Psychiatry. 1992; 149: 443-454.
- [53] **Yamamoto M.** Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. J Neurol. 2001; 248 Suppl 3: 5-11.
- [54] **Dissanayaka N, Sellbach A, Silburn P, O'Sullivan J, Marsh R, Mellick G.** Factors associated with depression in Parkinson's disease. J Affect Disord. 2011; 132: 82-88.
- [55] **Chagas M, Moriyama T, Felício A, Sosa A, Bressan R, Ferri C.** Depression increases in patients with Parkinson's disease according to the increasing severity of the cognitive impairment. Arq Neuropsiquiatr. 2014; 72: 426-429.
- [56] **Starkstein S, Jorge R, Mizrahi R, Robinson R.** The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 2005; 162: 2086-2093.
- [57] **Starkstein S, Mizrahi R, Power B.** Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. Int Rev Psychiatry. 2008; 20: 382-388.
- [58] **Draper B, MacCuspie-Moore C, Brodaty H.** Suicidal ideation and the 'wish to die' in dementia patients: the role of depression. Age Ageing. 1998; 27: 503-507.
- [59] **Verkaik R, Nuyen J, Schellevis F, Francke A.** The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22: 1063-1086.
- [60] **Kuehl L, Penninx B, Otte C.** Depression: risk factor for cardiovascular disease. Nervenarzt. 2012; 83: 1379-1384.
- [61] **Hasan S, Clavarino A, Mamun A, Kairuz T.** Incidence and risk of diabetes mellitus associated with depressive symptoms in adults: Evidence from longitudinal studies. Diabetes Metab Syndr. 2014; 8: 82-87.
- [62] **Williams E, Steptoe A.** The role of depression in the etiology of acute coronary syndrome. Curr Psychiatry Rep. 2007; 9: 486-492.
- [63] **Pizzi C, Santarella L, Manfrini O, Chiavaroli M, Agushi E, Cordioli E, Costa G, Bugiardini R.** Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. G Ital Cardiol. 2013; 14: 526-537.

- [64] **Kemp D**, Malhotra S, Franco K, Tesar G, Bronson D. Heart disease and depression: don't ignore the relationship. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70: 745-746,752-744.
- [65] **Carney RM**, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2001; 104: 2024-2028.
- [66] **Roose S**. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 262-263.
- [67] **Gaenslen A**, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, Lerche S, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. Prodromal features for Parkinson's disease - baseline data from the TREND study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014; 21: 766-772.
- [68] **Burn D**. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002; 9 Suppl: 44-54.
- [69] **Jacob EL**, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16: 576-581.
- [70] **Ownby R**, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 530-538.
- [71] **Diniz BS**, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2013; 202: 329-335.
- [72] **Sztajzel J**. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134: 514-522.
- [73] **Bigger JT**, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88: 927-934.
- [74] **Malik M**, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043-1065.
- [75] **Thayer J**, Brosschot J. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 1050-1058.
- [76] **Kemp A**, Quintana D, Gray M, Felmingham K, Brown K, Gatt J. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 1067-1074.
- [77] **Licht C**, de Geus E, Zitman F, Hoogendijk W, van Dyck R, Penninx B. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 65: 1358-1367.
- [78] **Berntson G**, Bigger JJ, Eckberg D, Grossman P, Kaufmann P, Malik M, Nagaraja H, Porges S, Saul J, Stone P, van der Molen M. Heart rate variability:

origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.

[79] **Singh JP**, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D.

Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension : Insights Into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1998; 32: 293-297.

[80] **Rajendra Acharya U**, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006; 44: 1031-1051.

[81] **Stein P**, Kleiger R, Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 302-305.

[82] **Umetani K**, Singer D, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 593-601.

[83] **Antelmi I**, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *The American journal of cardiology*. 2004; 93: 381-385.

[84] **Windham BG**, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, Griswold ME, Ferrucci L. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of obesity*. 2012; 2012: 149516.

[85] **Vinik A**, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003; 26: 1553-1579.

[86] **Palma JA**, Urrestarazu E, Alegre M, Pastor MA, Valencia M, Artieda J, Iriarte J. Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2013; 124: 1163-1168.

[87] **Moon E**, Lee SH, Kim DH, Hwang B. Comparative Study of Heart Rate Variability in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, Post-traumatic Stress Disorder, or Major Depressive Disorder. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2013; 11: 137-143.

[88] **Stapelberg NJ**, Hamilton-Craig I, Neumann DL, Shum DH, McConnell H. Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2012; 46: 946-957.

[89] **Stein P**, Carney R, Freedland K, Skala J, Jaffe A, Kleiger R, Rottman J. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2000; 48: 493-500.

[90] **Udupa K**, Sathyaprabha T, Thirthalli J, Kishore K, Lavekar G, Raju T, Gangadhar B. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *Journal of affective disorders*. 2007; 100: 137-141.

[91] **Harte C**, Liverant G, Sloan D, Kamholz B, Rosebrock L, Fava M, Kaplan G. Association between smoking and heart rate variability among individuals with depression. *Ann Behav Med*. . 2013; 46: 73-80.

- [92] **Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M.** Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC psychiatry*. 2013; 13: 187.
- [93] **Agatista P, Matthews K, Bromberger J, Edmundowicz D, Chang Y, Sutton-Tyrrell K.** Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1229-1236.
- [94] **Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlknecht P, Huber H, Srulijes K, Klenk J, Fassbender K, Maetzler W, Poewe W, group Ps.** The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013; 20: 102-108.
- [95] **Berntson GG, Lozano DL, Chen YJ.** Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. *Psychophysiology*. 2005; 42: 246-252.
- [96] **van den Berg M, Haaksma J, Brouwer J, Tieleman R, Mulder G, Crijns H.** Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. *Circulation*. 1997; 96: 1209-1216.
- [97] **Paiva V, Santana K, Silva B, Ramos P, Lovisi J, Araújo C, Ricardo D.** Comparison of assessment methods of cardiac vagal modulation. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97: 493-501.
- [98] **Heinzel S, Liepelt-Scarfone I, Roeben B, Nasi-Kordhishti I, Suenkel U, Wurster I, Brockmann K, Fritsche A, Niebler R, Metzger F, Eschweiler G, Fallgatter A, Maetzler W, Berg D.** A Neurodegenerative Vascular Burden Index and the Impact on Cognition. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014; 6.
- [99] **Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ.** International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. *Diabetes care*. 2009; 32: e159; author reply e160.
- [100] **Masaoka S, Lev-Ran A, Hill L, Vakil G, Hon E.** Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabetes care*. 1985; 81: 64-68.
- [101] **Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Fingerlin TE, Daniels S, Marcovina SM, Dolan LM, Dabelea D.** Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes care*. 2013; 36: 157-162.
- [102] **Maser R, Mitchell B, Vinik A, Freeman R.** The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003; 26: 1895-1901.
- [103] **Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G.** Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003; 42: 1106-1111.
- [104] **Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Okeda T, Yoshimatsu H, Sakata T.** Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 232-237.
- [105] **Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthelemy JC, Tschopp JM, Roche F, von Eckardstein A, Brandli O, Leuenberger P, Gold DR, Gaspoz JM, Ackermann-Liebrich U, Team S.** Heart rate variability in an ageing

- population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2006; 8: 521-529.
- [106] **Munjal S**, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, Mendes P, Unverdorben M. Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2009; 14: 192-198.
- [107] **Aubert A**, Verheyden B, Beckers F, Kesteloot H. Effect of 35 years beta-adrenergic blockade therapy on autonomic cardiovascular modulation. A case study. *Acta Clin Belg*. 2009; 64: 505-512.
- [108] **Thomas B**. Health and Health Care Disparities: The Effect of Social and Environmental Factors on Individual and Population Health. *International journal of environmental research and public health*. 2014; 11: 7492-7507.
- [109] **Lorant V**, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 98-112.
- [110] **Ohira T**, Diez Roux AV, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR. Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosomatic medicine*. 2008; 70: 141-146.
- [111] **Agelink M**, Majewski T, Wurthmann C, Postert T, Linka T, Rotterdam S, Klieser E. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *Journal of affective disorders*. 2001; 62: 187-198.
- [112] **Kemp AH**, Quintana DS, Felmingham KL, Matthews S, Jelinek HF. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PloS one*. 2012; 7: e30777.
- [113] **van Zyl LT**, Hasegawa T, Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *BioPsychoSocial medicine*. 2008; 2: 12.
- [114] **Khaykin Y**, Dorian P, Baker B, Shapiro C, Sandor P, Mironov D, Irvine J, Newman D. Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry*. 1998; 43: 183-186.
- [115] **Lederbogen F**, Gernoth C, Weber B, Colla M, Kniest A, Heuser I, Deuschle M. Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 238-239.
- [116] **Thayer J**, Smith M, Rossy L, Sollers J, Friedman B. Heart period variability and depressive symptoms: gender differences. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 304-306.
- [117] **Chen HC**, Yang CC, Kuo TB, Su TP, Chou P. Gender differences in the relationship between depression and cardiac autonomic function among community elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25: 314-322.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Die Promovendin, cand. med. Isabella Nasi-Kordhishti, der vorliegenden Arbeit leistete im 2. Follow-Up der TREND-Studie Datenerhebungen in insgesamt drei Erhebungsrunden (Frühjahr 2013 und 2014 und Herbst 2013) mit 1017 Probanden. Sie hat mit anderen zwei Doktoranden zwei Stationen betreut. Die Doktoranden wurden abwechselnd auf die verschiedenen Stationen eingeteilt. Daher war jeder Doktorand für den kompletten Ablauf der jeweiligen Station verantwortlich. Alle Tests und Auswertungen wurden von dem eingeteilten Doktoranden komplett selbstständig durchgeführt. Die Promovendin hat selbstständig bei 678 Probanden die Messungen durchgeführt. Im Rahmen der ersten Station wurde die Autonome Messung (Erhebung der Daten der Herzvariabilität, der Metronomischen Atmung und der Sympathischen Hautantwort), die Sniffin' Sticks Testung (nur Identifikation) und die Messung der Intima Media Dicke der rechten Arteria Carotis Communis mittels Ultraschall durchgeführt. Bei der ersten Erhebungsrunde wurden die Blutabnahme und die Speichelproben-Gewinnung innerhalb der Station durchgeführt. In der zweiten Station wurde die gesamte CERAD-NP Testung erhoben.

Jeder Doktorand hat eine eigene Dissertation mit einer anderen Fragestellung verfasst und die jeweiligen Daten selbstständig ausgewertet.

Die Promovendin hat eigenständig die Datenauswertung der erhobenen HRV-Rohwertdaten des 1. Follow-Ups durchgeführt, mittels dem Programm „Multiple Trigonometrisch regressive Spektralanalyse (MTRS)“.

Die statistischen Analysen wurden von Dr. rer. nat. S. Heinzl berechnet. Die Beurteilung der statistischen Ergebnisse als auch die wissenschaftliche Recherche wurden von der Promovendin durchgeführt.

Die Studie fand unter der Leitung von Frau Professor Dr. med. D. Berg und Professor Dr. med. G. Eschweiler statt.

Die vorliegende Arbeit wurde von Frau Professor Dr. med. D. Berg und Dr. rer. nat. S. Heinzl betreut.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht und mich im Laufe der Anfertigung unterstützt haben.

Als erstes möchte ich allen Probanden danken, die sehr motiviert bereit waren, an der TREND-Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre das ganze Projekt von TREND nicht möglich. Des Weiteren bedanke ich mich auch bei dem Organisationsteam, das sich darum gekümmert hat, die Probanden einzubestellen, und bei den anderen Doktoranden, die die verschiedenen Stationen betreut und Daten mitausgewertet haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meiner Doktormutter Professor Daniela Berg für ihre freundliche, kontinuierliche Unterstützung, Ermutigung und Interesse an den Fortschritten der Arbeit. Ich bedanke mich auch bei meinem Betreuer Dr. Sebastian Heinzel für die Hilfe bei der Statistik und den unterstützenden Anmerkungen auf meine Fragen. Ebenfalls bedanke ich mich bei dem ganzen TREND-Team, das mittels regelmäßiger Treffen mich immer wieder angeregt hat, weitere Aspekte zu bedenken und zu hinterfragen.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Mann und meiner Familie danken, die mich nicht nur finanziell, sondern vor allem auch emotional sowohl während dieser Arbeit, als auch während des ganzen Studiums immer unterstützt und motiviert haben weiterzumachen und mein Bestes zu geben.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Isabella Nasi-Kordhishti

Geburtsdatum: 10.11.1990 in Ischia (Italien)

Staatsangehörigkeit: Deutsch, Italienisch

Familienstand: Verheiratet

Studium

03.06.2016: 3. Staatsexamen Humanmedizin

16.04.2016: 2. Staatsexamen Humanmedizin

23.03.2012: 1. Staatsexamen Humanmedizin

10.2011-03.-2012: Tutorin am anatomischen Institut der Universität Tübingen

04.2010: Immatrikuliert an der Universität Tübingen zum 1. Fachsemester der Fakultät Humanmedizin

Publikationen

*Heinzel S, Liepelt-Scarfone I, Roeben B, Nasi-Kordhishti I, Suenkel U, Wurster I, Brockmann K, Fritsche A, Niebler R, Metzger F, Eschweiler G, Fallgatter A, Matzler W, Berg D. **A Neurodegenerative Vascular Burden Index and the Impact on Cognition**. Frontiers in Aging Neuroscience. 2014; 6.*

Berufserfahrung

01.2011-12.2013: Pflegehelferin Allgemeinchirurgie im Nachtdienst. Universitätsklinikum Tübingen, Crona Klinik, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

02.2014-03.2014: Famulatur Anästhesie [15 Tage]. Universitätsklinikum Tübingen, Crona Klinik

09.2013-10.2013: Famulatur Praxis Allgemeinmedizin, Notfallmedizin, Homöopathie [31 Tage]. Dr. med. Martin Bündner, Kronenstr. 7, 72070 Tübingen

08.2013: Famulatur Neurochirurgie [30 Tage]. Universitätsklinikum Tübingen, Crona Klinik

03.2013-04.2013: Famulatur Ambulanz Orthopädie [16 Tage]. Universitätsklinikum Tübingen, Crona Klinik

08.2012-09.2012: Famulatur Herz-, Gefäßchirurgie [33 Tage]. Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart

Schulische Ausbildung

15.07.2009: Abitur Humanistisches Gymnasium am Complesso Scolastico Sera-phicum (Rom, Italien) abgelegt. *Registrationsnummer 032805*

2009: Teilnahme am Certamen Ciceronianum Arpinas

Muttersprache

Deutsch – Italienisch

Sprachkenntnisse

Englisch Grundkenntnisse in Wort und Schrift

04.2012-07.2012: Englisch Medical Kurs an der Universität Tübingen

EDV – Kenntnisse

Gute PC Kenntnisse in Word, Excel, PowerPoint, Access, Internet

16.06. 2008: ECDL (European Computer Driving Licence)

Aktivitäten

09.2012-12.2013: Karate-Trainerin für Kinder und Erwachsene im VfB Neckar-rem, Stuttgart

2012: Ausbildung als Karate-Trainerin

Seit 2009: regelmäßige Teilnahme an Fortbildungslehrgänge, u.a. Kinder- und Jugendlehrgänge, sowie an weitere nationale und internationale Lehrgänge

10.2008: Teilnahme an der Karate Weltmeisterschaft in Toronto (Canada)

2009: Grundausbildung in erster Hilfe vom Deutschen Roten Kreuz

Zusätzliche Kenntnisse

Führerschein Klasse B